

PEMBUATAN DAN PEMANFAATAN SILIKA MESOPORI

by Lannie Hadisoewignyo

Submission date: 07-Mar-2021 06:59PM (UTC-0800)

Submission ID: 1526888470

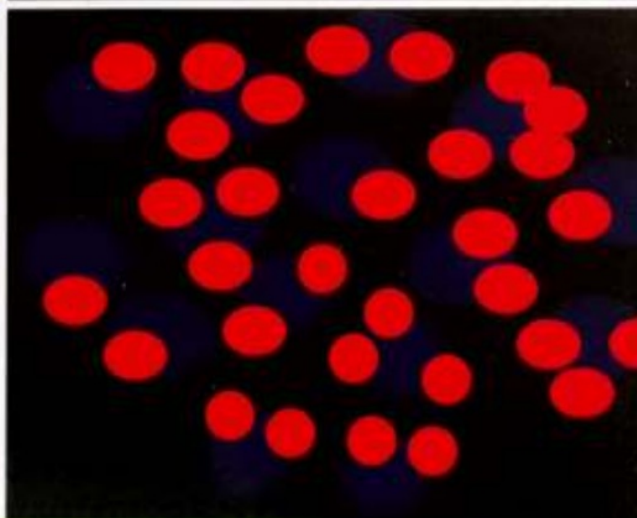
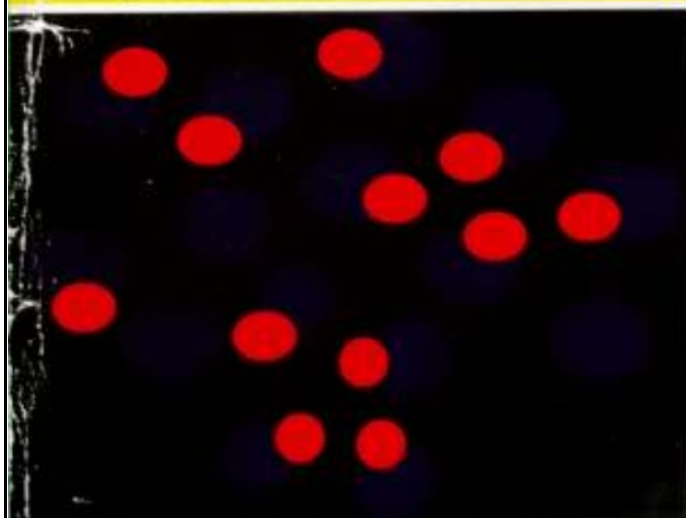
File name: Pembuatan_dan_Pemanfaatan_Silika_Mesoporus.pdf (6.69M)

Word count: 16251

Character count: 93462

PEMBUATAN DAN PEMANFAATAN SILIKA MESOPORI

*Sandy Budi Hartono, Ph.D.
Dr. Lannie Hadisoewignyo, M.Si., Apt.*



Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

Sandy Budi Hartono, Ph.D.
Dr. Lannie Hadisoewignyo, M.Si., Apt.

PEMBUATAN DAN PEMANFAATAN SILIKA MESOPORI



**Universitas Katolik Widya Mandala
Surabaya**

**PEMBUATAN DAN PEMANFAATAN SILIKA
MESOPORI.**

Penulis: Sandy Budi Hartono, Ph.D.
Dr. Lannie Hadisoewignyo, M.Si., Apt.

ISBN : 978-602-61032-3-9

1 **Desain sampul dan tata letak:** Silvester Novi Pramono

Penerbit: Universitas Katolik Widya Mandala
Surabaya

Redaksi: Jl. Dinoyo 42-44
Surabaya 60265
Telp. + 62 31 5678478
Fax. + 62 31 5610818
Email: library@ukwms.ac.id

1 **Hak cipta @2017 pada penulis. Hak publikasi pada
Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.**

Cetakan pertama: Agustus 2017

Hak cipta dilindungi undang-undang.

**Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan
dengan cara apapun tanpa ijin tertulis dari penulis.**

PRAKATA

Pemanfaatan Teknologi Nano dalam Pembuatan Material Silika Mesopori bertumbuh sangat pesat semenjak ditemukannya metoda pembuatan silika mesopori oleh ilmuwan dari *mobile company* pada tahun 1992. Berbagai jenis penelitian pun bermunculan untuk menghasilkan berbagai metoda dan modifikasi dari silika mesopori. Penelitian di bidang silika mesopori bertumbuh secara eksponensial. Negara-negara maju banyak menginvestasikan anggaran demi pertumbuhan teknologi nano dimana salah satunya adalah untuk sintesa silika mesopori pada berbagai aplikasi.

Di Indonesia, terdapat banyak peneliti yang mencoba untuk membuat, memodifikasi dan mengaplikasikan silika mesopori. Jumlah artikel yang dipublikasikan di tingkat internasional dan nasional terus bertambah. Namun cukup disayangkan, jumlah buku yang diterbitkan di bidang ini masih sangat terbatas jumlahnya.

Adapun pembuatan buku ini ditujukan untuk menambah wawasan ilmu pengetahuan terkait pemanfaatan teknologi nano dalam pembuatan silika mesopori. Buku ini dapat digunakan oleh mahasiswa, dosen maupun para peneliti yang berminat mendalami bidang sintesa material berpori. Materi dari buku ini disusun berdasar hasil penelitian dari penulis dan dari berbagai sumber referensi. ²⁹ Buku ini juga dapat digunakan sebagai buku ajar pada mata kuliah pilihan Teknologi Nanoporous Material. Terdapat 4 bab, dimana pada Bab-1 diuraikan tentang silika mesopori, sedangkan Bab-2 dikhususkan untuk membahas pemanfaatan material silika mesopori untuk imobilisasi enzim. Bab-3 membahas tentang

pembuatan dan modifikasi material silika mesopori untuk penghantaran molekul genetik. Bab-4 akan mengupas tentang pemanfaatan material silika mesopori untuk penghantaran obat, secara khusus dibahas pula pemanfaatan material silika mesopori untuk meningkatkan ketersediaan hayati dari kurkumin.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih atas bantuan dana penelitian dari RISTEKDIKTI melalui program Penelitian Berbasis Kompetensi pada periode 2015-2017. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada para rekan-rekan peneliti di Fakultas Teknik (Wenny Irawaty, Ph.D., Antaresti, ST., M.Eng.Sc., Luciana Trisna, Robby Wijaya, Christian Harmoko, Kevin Indrawan Sucipto) dan Fakultas Farmasi (Angelica Kresnamurti, S. Farm., M.Farm. Klin., Apt. Ivonne Soeliono, S. Farm., M.Farm. Klin., Apt., Sanky Indrajaya) Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya serta para peneliti dari Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology (AIBN) (Professor Chengzhong Yu, Anand Kumar Meka, Yanan Yang) The University of Queensland, Australia. Juga keluarga kami yang telah banyak memberikan dukungan. Saya menyadari bahwa buku ini masih jauh dari sempurna, maka tentunya masukkan dan saran bagi pengembangan kualitas dari buku ini sangat diharapkan.

Surabaya, Juli 2017

DAFTAR ISI

PRAKATA	iii
----------------	-----

DAFTAR ISI	v
-------------------	---

BAB 1

Proses pembentukan Material Silika Mesopori

1.1. Material Silika Mesopori	1
1.2. Jenis-jenis mesoporous silika materials	4
1.3. Pembentukan morfologi/bentuk dari mesoporous silika materials	11
1.4. Modifikasi Material Silika Mesopori	13
1.5. Variabel yang berpengaruh pada sintesa FDU-12 termodifikasi dengan metoda co-condensation	18
1.5.1. Hydrothermal Treatment	18
1.5.2. Temperatur sintesa	21
1.5.3. Komposisi APTES	24
Ringkasan	27
SOAL LATIHAN	30

BAB 2

Pemanfaatan Material Silika Mesopori untuk Imobilisasi Enzim

2.1.Imobilisasi Enzim	34
2.2.Silika mesopori untuk imobilisasi enzim	35
2.3.Silika mesopori untuk imobilisasi enzim selulase	36
2.3.1. SBA-15 untuk Imobilisasi Enzim Selulase	37
2.3.2. FDU-12 untuk Imobilisasi Enzim Selulase	39
Ringkasan	49
SOAL LATIHAN	50

BAB 3

Sistem penghantaran molekul genetik untuk terapi kanker

3.1.Material penghantar obat atau gen	52
3.2.Material Silika Mesopori untuk penghantaran molekul genetik	55
3.2.1. Material silika mesopori nanopartikel termodifikasi dengan polyethyleneimine (PEI)	55
3.2.2. Material silika mesopori nanopartikel dengan ukuran pori yang sangat besar	56
3.3.Material Silika Mesopori untuk penghantaran ganda (<i>dual delivery</i>)	57

3.4.Magnetik silika mesopori nanopartikel for DNA delivery	58
3.5.Sintesa MSN tersupport oleh Lipid Bilayer dilengkapi dengan berbagai targeting property untuk menghantarkan siRNA	59
3.6.Sintesa MSN termodifikasi dengan poly-l-lysine (PLL) untuk menghantarkan siRNA	59
3.7.Sintesa MSN termodifikasi dengan PDMAEA untuk menghantarkan siRNA	65
Ringkasan	71
SOAL LATIHAN	73

BAB 4

Pemanfaatan Material Silika Mesopori untuk meningkatkan ketersediaan hayati secara oral dari kurkumin

4.1. Kurkumin	75
4.2.Material silika mesopori untuk penghantaran obat	77
4.3.Material silika mesopori untuk meningkatkan ketersediaan hayati dari kurkumin	81

4.3.1. Material silika mesopori dengan ukuran partikel berbeda untuk meningkatkan ketersediaan hayati dari kurkumin	83
--	-----------

Ringkasan	91
------------------	-----------

SOAL LATIHAN	93
---------------------	-----------

GLOSARIUM	95
------------------	-----------

INDEKS	103
---------------	------------

DAFTAR PUSTAKA	109
-----------------------	------------

TENTANG PENULIS	119
------------------------	------------

BAB-1

Proses pembentukan Material Silika Mesopori

Setelah mempelajari bab ini, mahasiswa akan mendapat gambaran umum serta dapat menjelaskan:

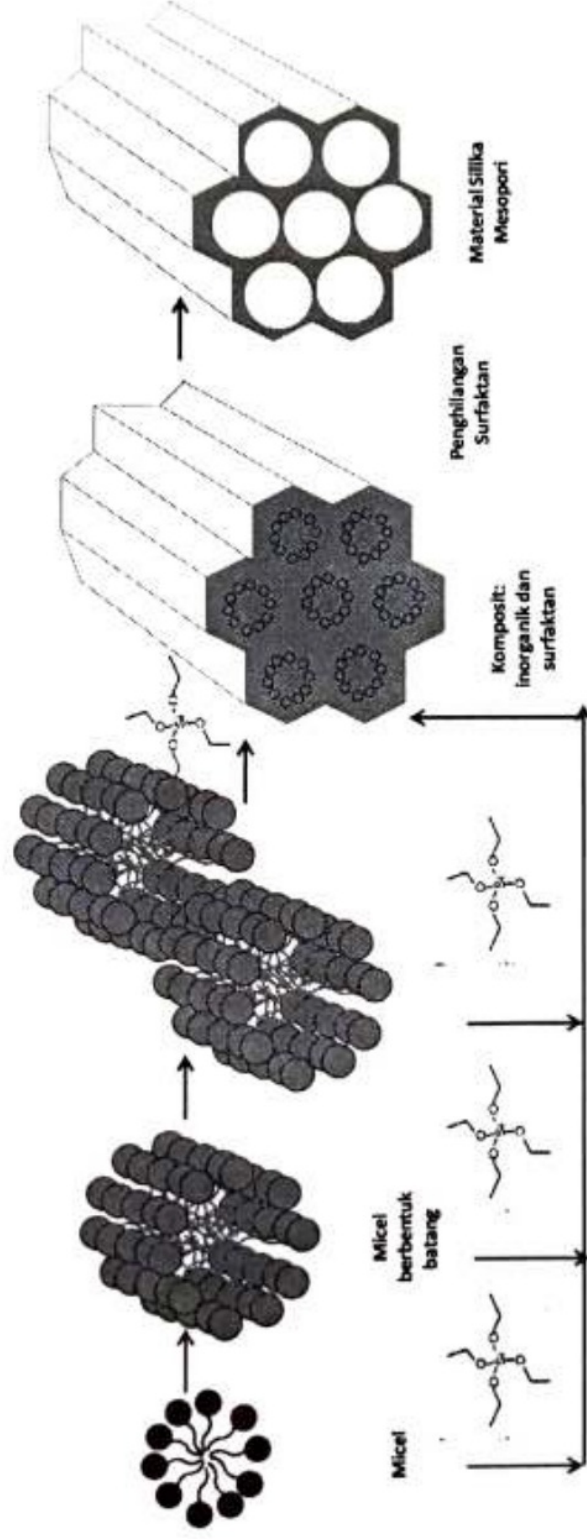
1. Pengertian material silika mesopori
2. Pembentukan material silika mesopori
3. Jenis-jenis material silika mesopori

1.1 Material Silika Mesopori

Material berpori dengan luasan yang sangat besar dibutuhkan dalam berbagai jenis aplikasi. Diantaranya adalah sebagai katalis, pembawa protein, *drug delivery* dan masih banyak lagi. Material berpori dapat dibuat dari cetakan dimana cetakan itu berasal dari berbagai surfaktan. Material berpori sendiri berdasar ukuran porinya dapat dibedakan menjadi: mikropori dengan ukuran pori dibawah 2 nm, mesopori dengan ukuran pori di antara $2\text{ nm} < \text{pori} < 5\text{ nm}$ dan makropori dengan ukuran pori diatas 50 nm. Sebagai contoh di tahun 1992 *Mobile group company* berhasil membentuk

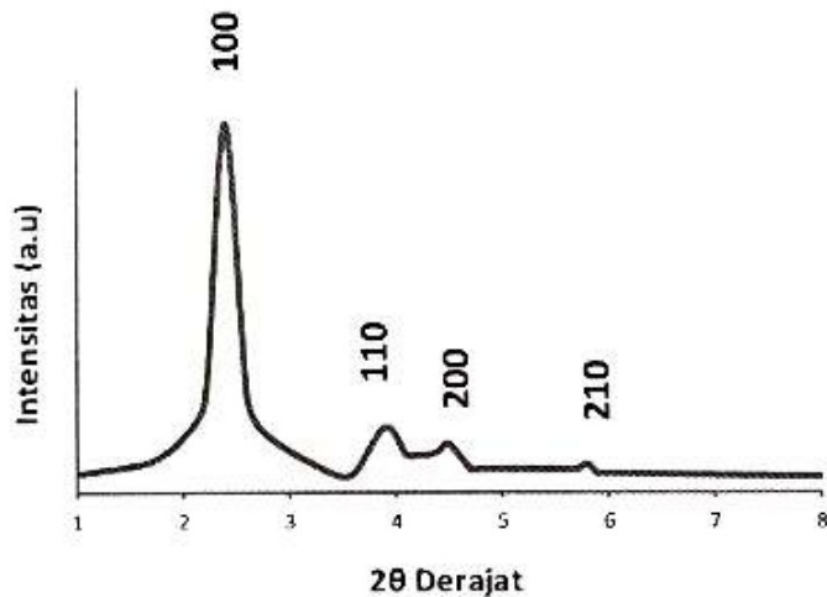
beberapa jenis material silika mesopori. Diantaranya yang paling terkenal adalah jenis MCM-41. MCM 41 memiliki ukuran pori dari 15Å sampai 100Å dan dengan luas area 700 m²/g dan pore volume 0.7 ml/g. Cationic Cetyltrimethylammonium (CTA⁺) merupakan jenis umum surfaktan yang digunakan. Beck dkk mengajukan teori *LCT* (Liquid Crystal Templating) untuk pembentukan golongan MCM (Gambar-1.1)(J.S. Beck 1992). Dimana liquid crystal structures dari surfaktan menjadi template/cetakan organik dalam pembuatan mesoporous silika tersebut. Pada bagian akhir material silika mesopori diperoleh dengan menghilangkan surfaktan sebagai cetakan melalui proses kalsinasi atau ekstraksi dengan pelarut tertentu.

Terkait ke metoda *LCT*, beberapa pakar kimia mengutarakan ide selain *LCT*. Pendekatan secara *LCT* dapat digunakan untuk kasus tertentu saja. Pendekatan yang lebih bisa diterima dalam pembentukan mesoporous silika material adalah dimana bagian inorganik dan surfaktan berkerja bersama untuk mencapai komposisi akhir. Berbagai faktor menentukan hasil akhir dari mesoporous silika yang dihasilkan: jenis pelarut (pH), jenis surfaktan, suhu dan pH (Schuth 2003). MCM-41 yang dihasilkan menunjukkan pola struktur hexagonal (segi enam)(J.S. Beck 1992). Adapun struktur MCM-41 yang



Gambar 1.1 Mekanisme pembentukan MCM 41 berdasar: 1. Liquid Crystal Phase dan 2. Silicate Anion. (J.S. Beck 1992)

dihasilkan pada berbagai ukuran pori, dapat dilihat dengan menggunakan Transmission Electron Microscopy (TEM). Sedangkan difraksi sinar x sudut kecil akibat penataan pori heksagonal akan menghasilkan puncak-puncak difraksi 100, 110, 200 dan 210 (Gambar 1.2)



Gambar 1.2. Hasil analisa MCM41 dengan menggunakan X-Ray Diffraction Pattern (XRD)(J.S. Beck 1992).

1.2. Jenis-jenis mesoporous silika materials

Micron Size Particles

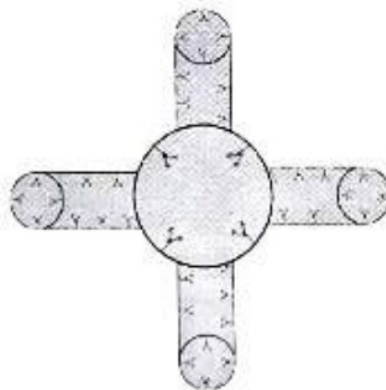
1. SBA-15

Mengingat besarnya kebutuhan untuk mesoporous silika dengan ukuran pori yang besar untuk pemisahan atau pencampuran molekul berukuran besar, maka di tahun 1998 Zhao dan kawan kawan berhasil membuat terobosan baru dalam menghasilkan mesoporous silika material dengan ukuran pori mencapai 30 nm. Paper mereka berhasil dipublikasikan di jurnal Science (Dongyuan Zhao 1998). Mereka memanfaatkan berbagai jenis surfaktan baru untuk memungkinkan memperoleh ukuran pori yang sangat besar. Mereka menggunakan triblok kopolimer: Pluronic 123 ($\text{EO}_{20}:\text{PO}_{70}:\text{EO}_{20}$) untuk menghasilkan material yang menyerupai struktur MCM-41. SBA-15 disintesa pada pH rendah ~ 1 . Hasil analisa XRD untuk sample yang disintesa menunjukkan bahwa sampel memiliki 4 sampai tujuh puncak dari analisa XRD yang memiliki kemiripan dengan jenis dua dimensi (2D) hexagonal struktur. Yang menarik dari sintesa SBA-15 ini adalah: ukuran pori dan ketebalan dinding bisa disesuaikan hanya dengan memvariasikan pemanasan yang digunakan pada tahap pembuatan. SBA-15 memiliki bentuk seperti batang (*rod like*) dengan panjang kurang lebih 1 μm . Secara umum hasil dari sintesa mesoporous silica materials dapat dipantau tingkat keberhasilannya dengan menggunakan ²³ *Transmission Electron Microscope (TEM)*, *Scanning Electron Microscope (SEM)*, *X-Ray Powder Diffraction (XRD)* dan juga adsorpsi gas nitrogen serta *Small*

Angle X-ray Scattering (SAXS). Ke empat instrumen tersebut dapat memberikan gambaran awal tentang struktur, ukuran pori, luas permukaan dan volume pori serta morfologi (bentuk partikel).

2. FDU-12

Melanjutkan keberhasilan dari SBA-15 maka di tahun 2003, Fan dan kawan-kawan berhasil menghasilkan mesoporous silika material dengan ukuran pori mencapai 10 nm dan dengan struktur kubik ($Fm\bar{3}m$) (Jie Fan 2003). Pada struktur ini terdapat pori utama dengan ukuran yang lebih besar yang kemudian terhubung dengan pori lainnya dengan ukuran yang lebih kecil yang dapat disebut jendela (*pore window*) (Gambar 1.3).



Gambar 1.3 Ilustrasi dari struktur FDU-12 dimana pori utama terhubung dengan pore window

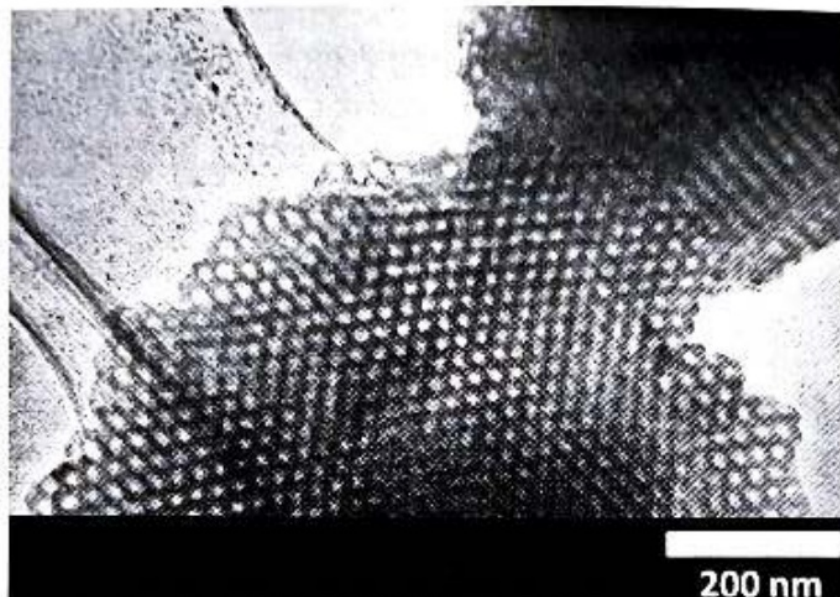
Mesoporous silika terbentuk dari interaksi antara pencetak (surfaktan), sumber silika (TMOS, atau TEOS) disertai bahan aditif lainnya jika diperlukan seperti KCl (Potassium Chloride), 1,3,5 trime thylbenzene (TMB) dan kemudian tentunya larutan baik yang bersifat asam ataupun bersifat basa. SBA-15 dan FDU-12 keduanya disintesa dalam keadaan asam. Detil mekanismenya dapat ditulis sebagai berikut: $S^0H^+ XI^-$

Dimana:

S = Surfaktan : (P123 atau F 127)

I = inorganic silika

Sintesa dilaksanakan pada kondisi asam. Mereka menggunakan triblok kopolimer yaitu F127 ($EO_{106}PO_{70}EO_{106}$) sebagai surfaktan template. Mereka juga menggunakan tambahan : 1,3,5 trime thylbenzene (TMB) dan garam KCl (potasium klorida) (Gambar 1.4). Di tahun 2005 mereka meningkatkan metoda mereka supaya dapat memperoleh mesoporous silika dengan ukuran pori mencapai 30 nm. Strategi yang mereka gunakan agar dapat menciptakan mesoporous silika dengan ukuran pori sangat besar dengan tetap mempertahankan struktur tiga dimensi (3-D) yaitu menggunakan suhu rendah $\geq 10^\circ C$ dan menggunakan KCl (Potassium Chloride).



Gambar 1.4. Gambar TEM untuk FDU-12

Ketika suhu untuk sintesa diturunkan antara 60 sampai 23 °C, maka perubahan *unit cell* tidak cukup besar. Namun ketika diturunkan sampai sejauh 15 °C, terjadi perbesaran yang sangat signifikan. Ketika suhu diturunkan lebih jauh dibawa 15 °C tidak dihasilkan mesoporous silika dengan struktur yang teratur. Lebih rendah dibawah 10°C, maka tidak ditemukan endapan/produk. Mereka menemukan bahwa pada temperature rendah ikatan antara micelle masih belum terlalu kuat, sehingga pada suhu rendah jumlah TMB sebagai bahan tambahan untuk memperbesar pori dapat dimasukkan ke bagian hidrofobik dari micelle dalam jumlah cukup besar.

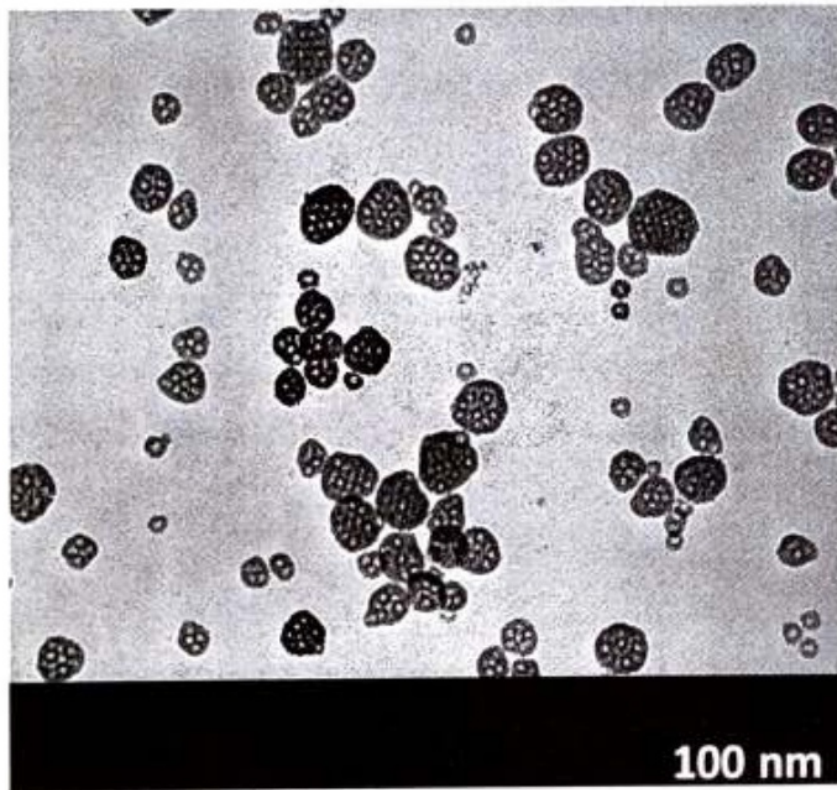
Tentunya hal ini mengakibatkan jumlah pori yang dapat diperbesar secara signifikan.

Nano Size Particles

SBA-15 dan FDU-12 memiliki ukuran partikel dalam micron size. Banyak aplikasi yang menuntut agar ukuran partikel bisa diperkecil dibawah 300 nm untuk kepentingan antara lain *drug delivery*. Pada tahun 2005, Ying dan kawan-kawan mencoba strategi baru dengan menggunakan fluorocarbon surfaktan untuk membatasi pertumbuhan partikel silika. Dengan metoda ini Ying dapat menghasilkan IBN-2 dengan struktur menyerupai FDU-12 namun ukuran partikel dibawah 300nm, serta dapat memproduksi IBN-4 dengan struktur menyerupai SBA-15 dan ukuran partikel dibawah 300nm. Partikel ini jelas menguntungkan untuk kebutuhan partikel berukuran nanometer (Yu Han 2004).

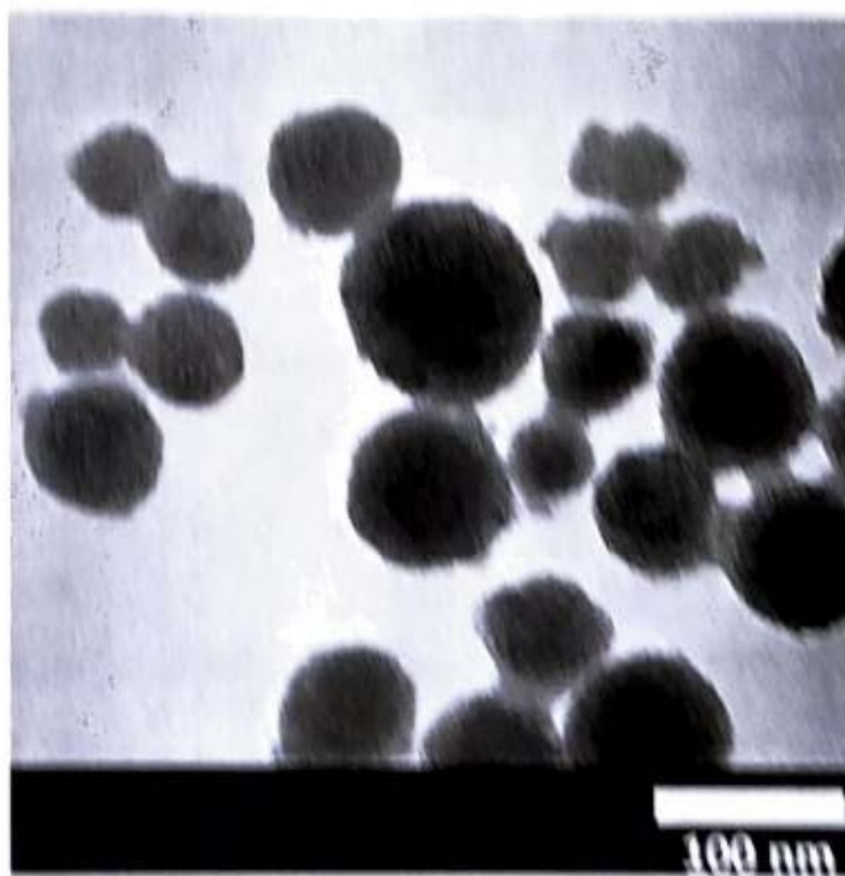
Kondidi utama yang membedakan pada sintesa FDU-12, SBA-15 dan IBN-2, IBN-4 adalah pada penggunaan fluorocarbon surfaktan dan konsentrasi asam yang rendah. Sebagai contoh FDU-12 disintesa pada larutan HCl dengan konsentrasi 2 M sedangkan IBN-2 disintesa dengan HCl pada konsentrasi 0.02M. Tujuan penggunaan konsentrasi rendah pada sintesa IBN-2 adalah untuk memperlambat proses hidrolisis dari sumber silika.

Gambar 1.5 menunjukkan FDU-12 dengan ukuran dibawah 300 nm dan morfologi berbentuk bola yang disintesa pada suhu rendah. Hasil nitrogen sorption isotherm menunjukkan profil yang sama dengan FDU-12. Pore size yang dimiliki sebesar 10 nm. Selain itu para peneliti juga berhasil menghasilkan nanopartikel untuk MCM-41 (Gambar 1.6) dan MCM-48 (Gambar 1.7)



Gambar 1.5 Nano size FDU-12.

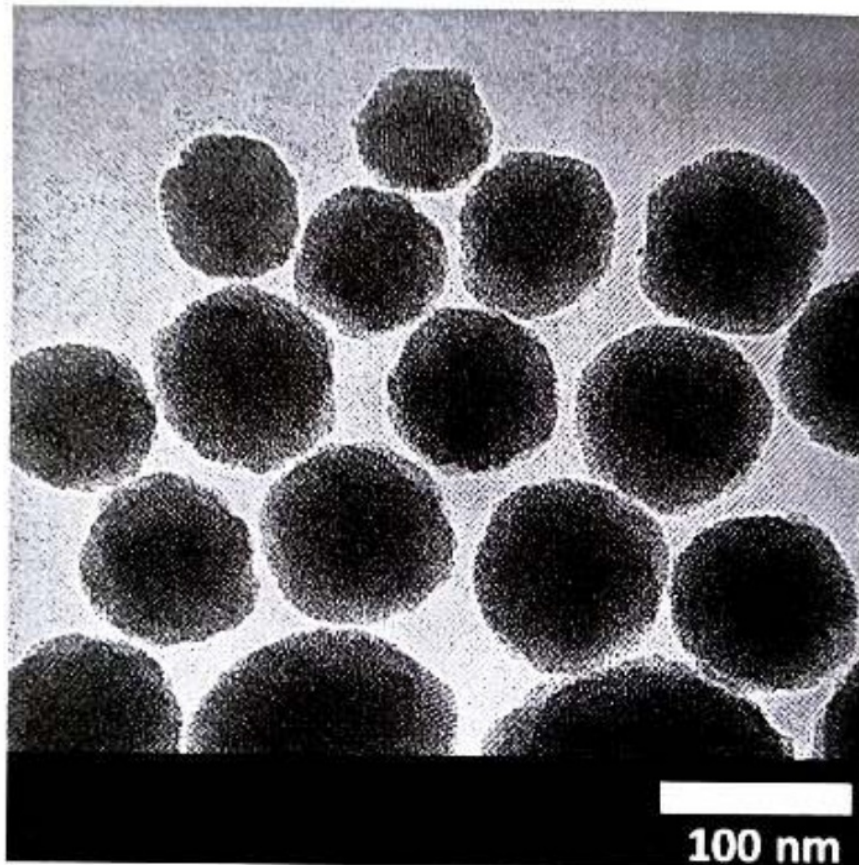
Partikel-partikel material silica mesopori dengan ukuran partikel dibawah 100 nm banyak dimanfaatkan sebagai media penghantar molekul obat. Ukuran partikel yang jauh lebih kecil dibandingkan dengan material silica mesopori (100-1000 nm) membuat partikel nano lebih mudah masuk ke dalam target sel.



Gambar 1.15 Nanopartikel Silica [11]

1.1 Pembentukan morfologi bentuk dari mesoporous silica material

Berbagai faktor dalam sintesa yaitu suhu, kecepatan pengadukan, kekuatan ion, keasaman akan mempengaruhi struktur meso dan struktur makro dari partikel yang akan



Gambar 1.7 Nanopartikel MCM-48

terbentuk. Pada bagian ini diuraikan mekanisme terbentuknya SBA-15 dengan kemurnian bentuk seperti batang (rod like) mencapai 100% dengan ukuran 1 – 2 μm . Yu dan kawan-kawan mengembangkan (Chengzhong Yu 2004) pendekatan *colloidal phase separation mechanism* (CPSM). Pembentukan

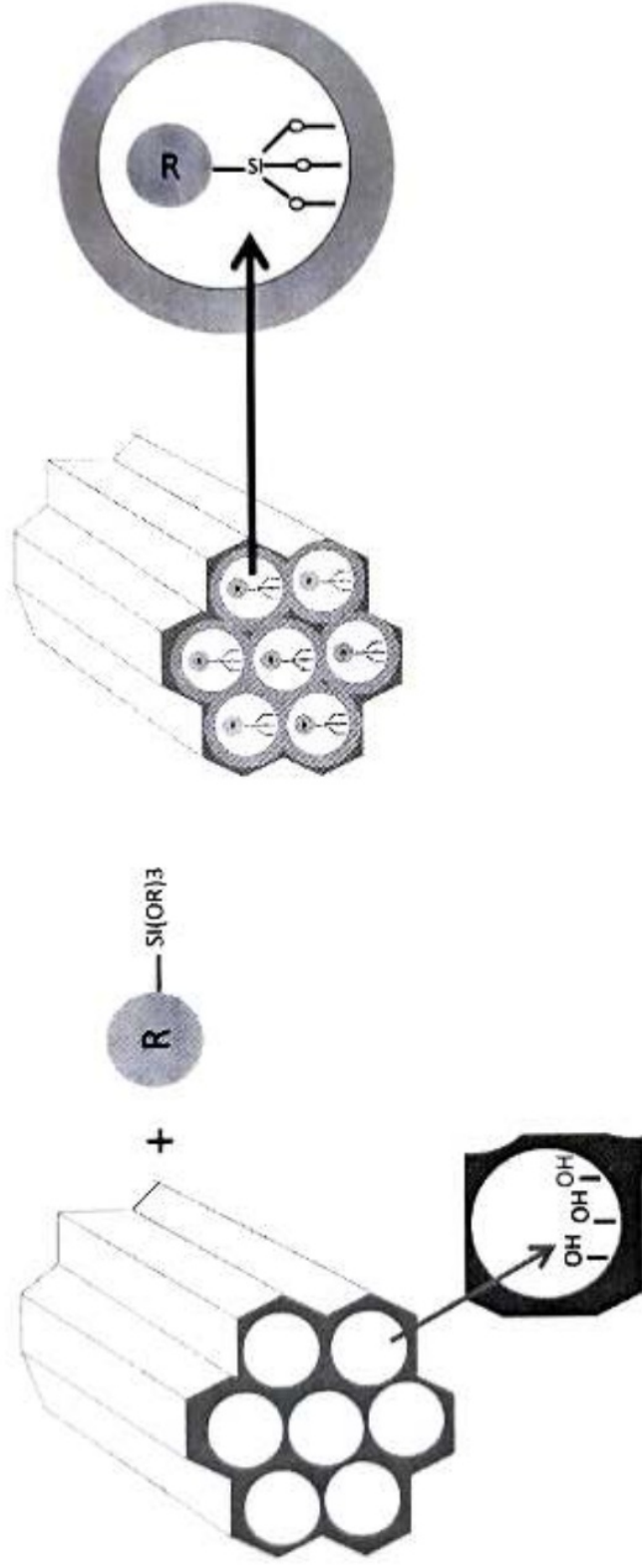
mesoporous material akan melalui 3 tahap. Pada tahap pertama muncul interaksi pada level molekul untuk membentuk komposit silika dan surfaktan. Pada tahap kedua reaksi akan semakin intens, kondensasi silika akan terus berkelanjutan dan kemudian terjadi pemisahan padatan dari larutan. Sedangkan tahap ketiga adalah multi phase energy competition. Pada tahapan ini penambahan garam klorida akan mendorong pembentukan bentuk batang (rod like).

1.4. Modifikasi Material Silika Mesopori

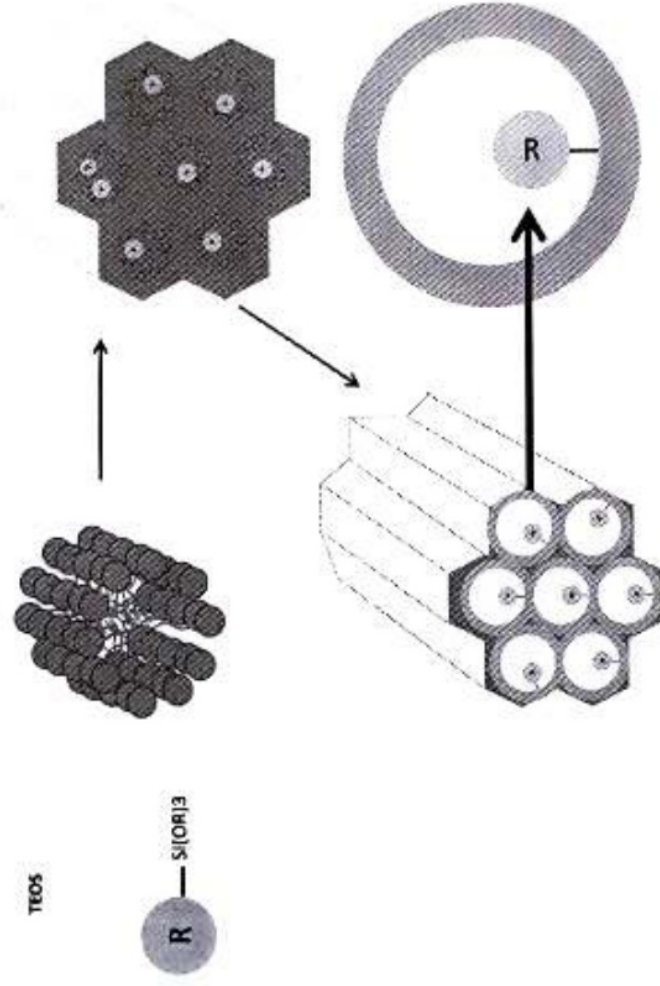
Salah satu kelebihan dari material silika mesopori adalah kemudahan dalam memodifikasi karakter kimia permukaan dari material tersebut. Modifikasi dari material silika mesopori sangat ditentukan dari jenis aplikasi yang diinginkan.

Penggabungan gugus fungsional organik dengan berbagai functionalities terhadap gugus inorganic yang stabil pada pemanasan (*thermally stable*), tentunya mendatangkan banyak manfaat. Terdapat beberapa metoda untuk mendapatkan hibrid organik-inorganik material mesopori. Modifikasi atau functionalisasi dapat melewati 3 metoda: yang pertama: Grafting, Co-condensation dan menggunakan organic group sebagai bridging components. Metoda ketiga ini disebut juga dengan Periodic Mesoporous Organosilica (PMO).

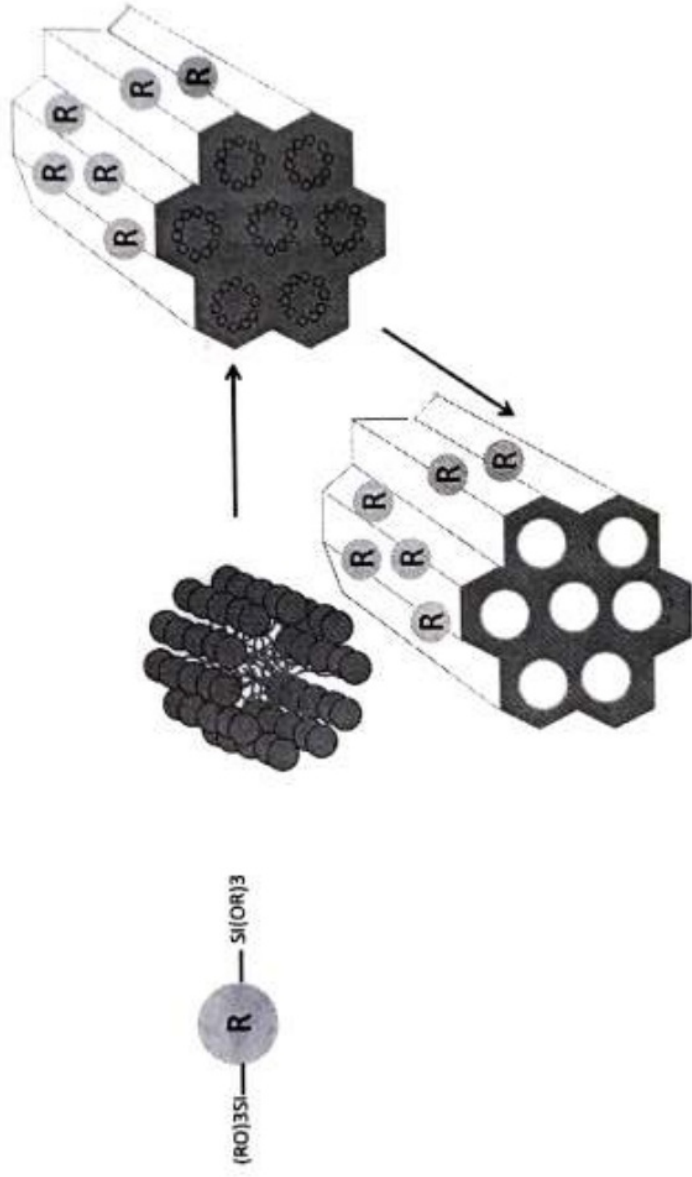
Pada metoda grafting (Gambar 1.8), mula-mula material silika mesopori akan dibentuk terlebih dahulu. Setelah itu organosilane $(R'O)_3SiR$ sebagai sumber organik akan ditambahkan ke dalam struktur material silika mesopori. Organosilane akan bereaksi dengan silanol group pada pori. Keuntungan dari metoda ini adalah struktur awal dari material silika mesopori bisa dipertahankan. Sedangkan kerugiannya adalah, karena partikel cenderung bereaksi di ujung pori maka akan mempersulit penetrasi partikel masuk ke dalam pori. Sedangkan pada metoda co-condensation (Gambar 1.9): organosilane dan sumber silika ditambahkan secara bersamaan sehingga modifikasi langsung terbentuk. Selanjutnya ditambahkan tahapan untuk memindahkan surfaktan. Keuntungan metoda ini adalah bebas dari adanya *pore blocking*. Namun yang perlu diperhatikan tingkat kandungan bahan organik yang ditambahkan mempengaruhi struktur nanomaterial secara keseluruhan. Khusus untuk metoda PMO digunakan senyawa khusus yaitu *bissilylated organosilica* untuk dapat membentuk PMO (Gambar 1.10). PMO memiliki struktur yang unik dimana gugus organik terbentuk dalam rangkaian Silika. Berbeda dengan co-condensation dan grafting dimana gugus organik hanya terdapat di permukaan silika mesopori.



Gambar 1.8 Metoda grafting



Gambar 1.9 Metoda Co-condensation



Gambar 1.10 Metoda PMO

1.5 Variabel yang berpengaruh pada sintesa FDU-12 termodifikasi dengan metoda co-condensation

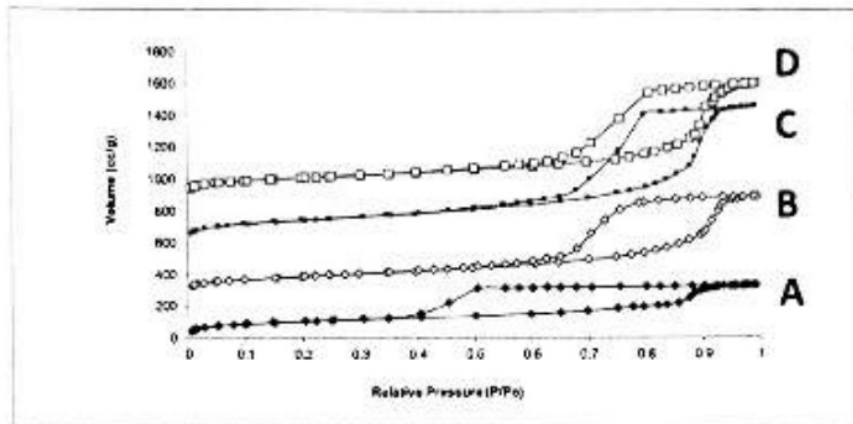
Berikut akan diuraikan contoh variabel-variabel yang berpengaruh ketika mensintesa FDU-12 termodifikasi dengan APTES bersamaan dengan modifikasi secara co-condensation berdasar penelitian Hartono dan kawan-kawan (Sandy Budi Hartono, 2009):

1.5.1. Hydrothermal treatment.

Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi ukuran pori dalam pembuatan FDU-12 adalah suhu hydrothermal treatment. Oleh karena itu kita perlu mempelajari pengaruh variasi suhu hydrothermal treatment terhadap pembesaran pori baik pori utama (*Cavity pores*) ataupun pori lain/ jendela (*entrance pores*).

Dalam penelitian sebelumnya oleh Hartono dan kawan-kawan, dipilih 4 jenis suhu hydrothermal treatment/pemanasan: 100, 130, 150 dan 160 °C untuk mempelajari pengaruh suhu hydrothermal treatment. Analisa dengan menggunakan Nitrogen sorption isotherm menunjukkan 4 jenis sample yang dihasilkan menunjukkan tetap mempertahankan struktur FDU-12 (Gambar 1.11). Sample yang dihasilkan diberi penamaan berdasar suhu, jenis functionalisasi dan konsentrasi sebagai contoh: APTES-15-100-1/15, berarti silika mesopori dimodifikasi dengan gugus APTES (amine), suhu sintesa

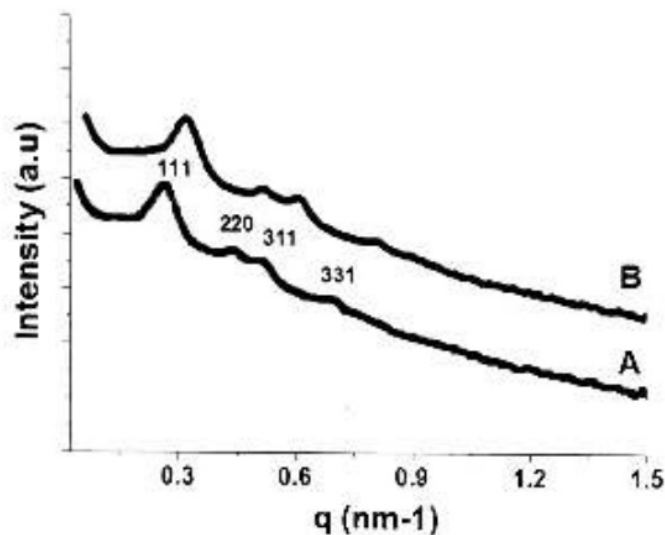
15°C, suhu hydrothermal/pemanasan 100 °C dan komposisi ratio APTES dalam silika 1/15 (Sandy Budi Hartono, 2009).



Gambar 1.11. FDU-12 pada berbagai suhu hydrothermal/sintesa: (A) APTES-15-100-1/15; (B) APTES-15-130-1/15; (C) APTES-15-150-1/15; (D) APTES-15-160-1/15(Sandy Budi Hartono 2009)

Dalam gambar 1.11 terdapat 4 pola nitrogen sorption isotherm untuk sample yang disintesa pada suhu hydrothermal/pemanasan yang berbeda beda. Masing –masing menunjukkan jenis isotherm tipe 4 dengan histeresis tipe H-2, yang berarti terdapat struktur 3 dimensi. Gambar 1.11 juga menunjukkan perubahan pembesaran ukuran pori utama (cavity pore diameter nm) dan ukuran pori jendela (entrance pore diameter). Sedangkan pola difraksi sinar X dapat dilihat pada gambar 1.12. Gambar 1.12 menunjukkan hasil analisa SAXS untuk pure silica (FDU-12 tidak termodifikasi) dan APTES-15-100-1/15. Terdapat 4 puncak (111,220, 311 dan

331) yang menunjukkan padatan tersebut memiliki pola mendekati 3 dimensi sama seperti FDU-12 (Sandy Budi Hartono, 2009).



Gambar 1.12. Pola smal angle X-ray dari berbagai sample. (A) pure silica, (B) APTES-15-100-1/15

Kesimpulan yang diperoleh ketika suhu dinaikkan dari 100 – 130 °C, maka terjadi perubahan ukuran pori jendela (*entrance pore*) sebesar hampir 2 kali lipat dari 4,8 nm menjadi 8 nm. Sedangkan pori utama naik sebesar 43% dari ukuran 19,5 nm menuju 27,9 nm. Sehingga perubahan suhu hydrothermal treatment/pemanasan memiliki efek yang lebih besar terhadap pori jendela (*entrance pore*) daripada pori utama (*Cavity pore*). Terdapat dua pendekatan untuk menjelaskan hasil ini.

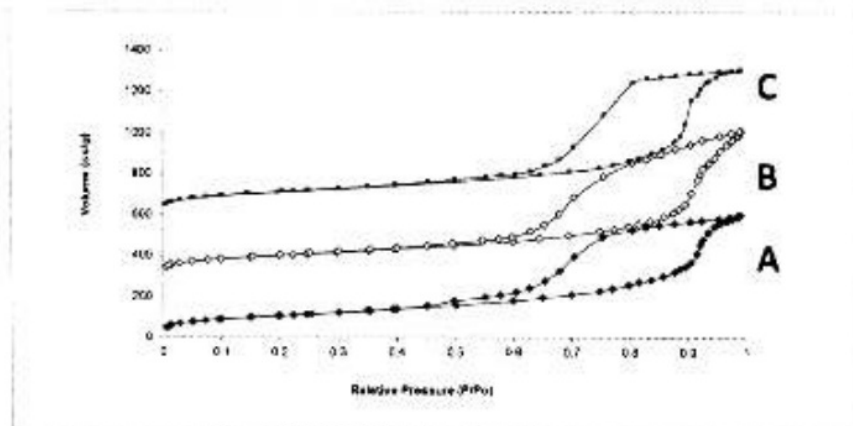
Surfaktan dalam pembuatan FDU-12: adalah F-127(PEO-PPO-PEO).Ketika suhu dinaikkan maka surfaktan menjadi lebih hidrofobik. Polyethylene oxide (PEO) akan tertarik kebagian inti (core) yang lebih hidrofobik maka perluasan volume ini juga mempengaruhi bagian pore window menjadi lebih besar. Sedangkan pada pendekatan ke dua, dengan bertambahnya suhu maka PEO menjadi berkurang karakter hidrofiliknya. Menyebabkan berkurangnya interaksi PEO dengan silika, maka banyak PEO yang terkumpul dibagian batas (adjacent) dengan silika. Jumlah yang terkumpul semakin banyak dengan bertambahnya suhu sehingga membuat pori jendela juga semakin membesar (Sandy Budi Hartono, 2009).

1.5.2.Temperatur sintesa

Dalam sintesa FDU-12, temperatur sintesa memegang peranan penting dalam menentukan ukuran pori utama (Cavity pores). Seperti diuraikan sebelumnya, dengan semakin turunnya suhu, akan membuat interaksi pada micelle berkurang sehingga penetrasi dari TMB pada area hidrofobik dari micelle semakin banyak, sehingga dapat memperbesar ukuran core tersebut. Core ini yang pada akhirnya, setelah surfaktan dihilangkan, menjadi pori utama (*cavity pores*). Namun suhu yang terlalu rendah juga dapat mengakibatkan berkurangnya atau bahkan

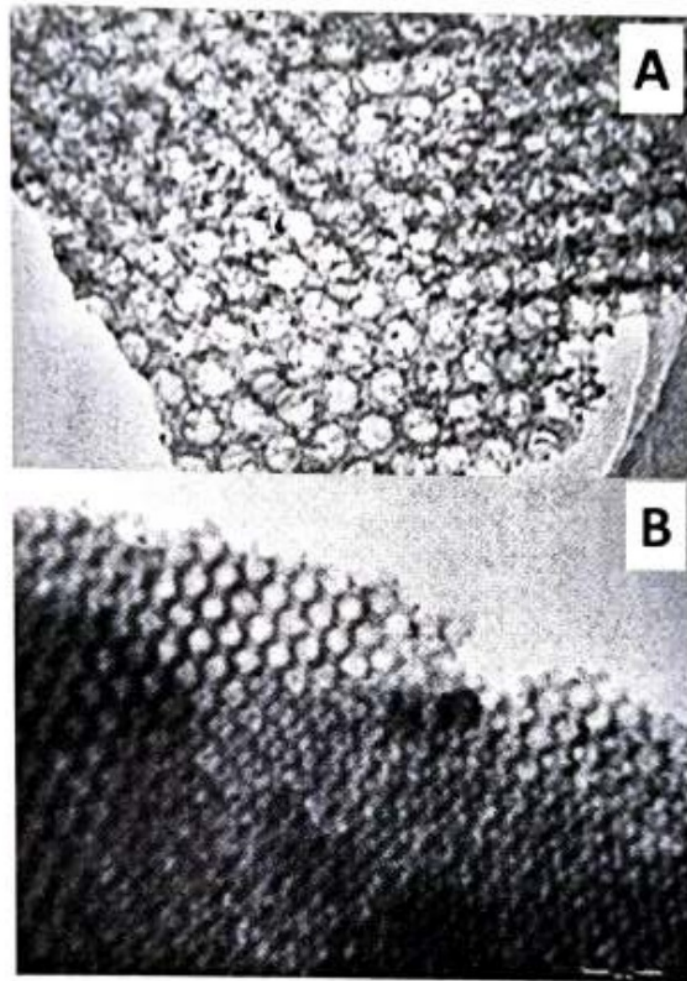
hilangnya penataan pori yang lebih seragam. Oleh karena itu perlu dicari kondisi optimum dari temperatur sintesa.

Untuk sintesa temperatur terdapat 3 jenis temperatur yang telah diuji yaitu pada suhu 10, 12, dan 15 °C. Nampak pada gambar 1.13 bahwa walau temperatur diturunkan sampai 10 °C, struktur FDU-12 masih bisa dipertahankan. Analisa nitrogen sorption isotherm tetap menunjukan bahwa ketiganyamemiliki isotherm jenis IV dengan histeresis jenis H-2, yang mana merupakan tipikal dari FDU-12 (Gambar 1.13).



Gambar 1.13. FDU-12 pada berbagai suhu sintesa: (A) APTES-10-160-1/15; (B) APTES-12-160-1/15; (C) APTES-15-160-1/15 (Sandy Budi Hartono, 2009)

TEM juga menunjukkan hasil yang sama. Walau suhu sintesa diturunkan sampai 10 dan 12 °C, keteraturan struktur dari silika tetap bisa dipertahankan (Gambar 1.14).



Gambar 1.14. Gambar TEM dari APTES 12-160-1/15 (A) dan APTES 15-160-1/15 (B) (Sandy Budi Hartono, 2009)

Pada suhu 10°C diperoleh pore utama (cavity pore size yang terbesar). Namun perlu diperhatikan bahwa melanjutkan menurunkan suhu sintesa bukan otomatis berarti ukuran porinya akan semakin besar. Penelitian terdahulu dari Fan dan kawan-kawan menunjukkan pada suhu yang terlalu rendah (

<10 °C) tidak terbentuk produk. Karena diperkirakan 10 °C adalah critical micelle Temperature (CMT). Sehingga dibawah suhu tersebut tidak terbentuk micelle atau dengan kata lain tidak dapat terbentuk silika mesopori dengan struktur yang dikehendaki (Sandy Budi Hartono, 2009).

1.5.3.Komposisi APTES

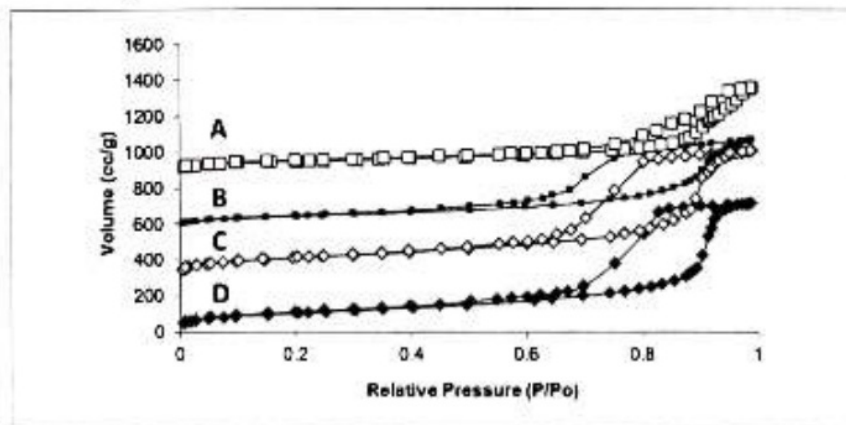
Berbeda dengan modifikasi material silika mesopori dengan metoda grafting, dimana komposisi bahan organik yang digunakan untuk memodifikasi tidak terlalu berpengaruh terhadap struktur silika yang terbentuk. Modifikasi dengan cara co-condensation dapat mempengaruhi meso-struktur dari material silika mesopori yang terbentuk.

Pengaruh konsentrasi APTES terhadap struktur mesoporous silika telah dipelajari pada berbagai ratio APTES :TEOS yaitu 1: 20, 1:15, 1:10 dan 1:7.5. Hasil analisa nitrogen sorption (Gambar 1.15) menunjukkan hanya pada konsentrasi 1:7.5 yang memberikan hasil yang berbeda. Untuk konsentrasi 1:20, 1:15 dan 1: 10 tetap menunjukkan jenis isoterm tipe 4 dengan histeresis tipe H-2.

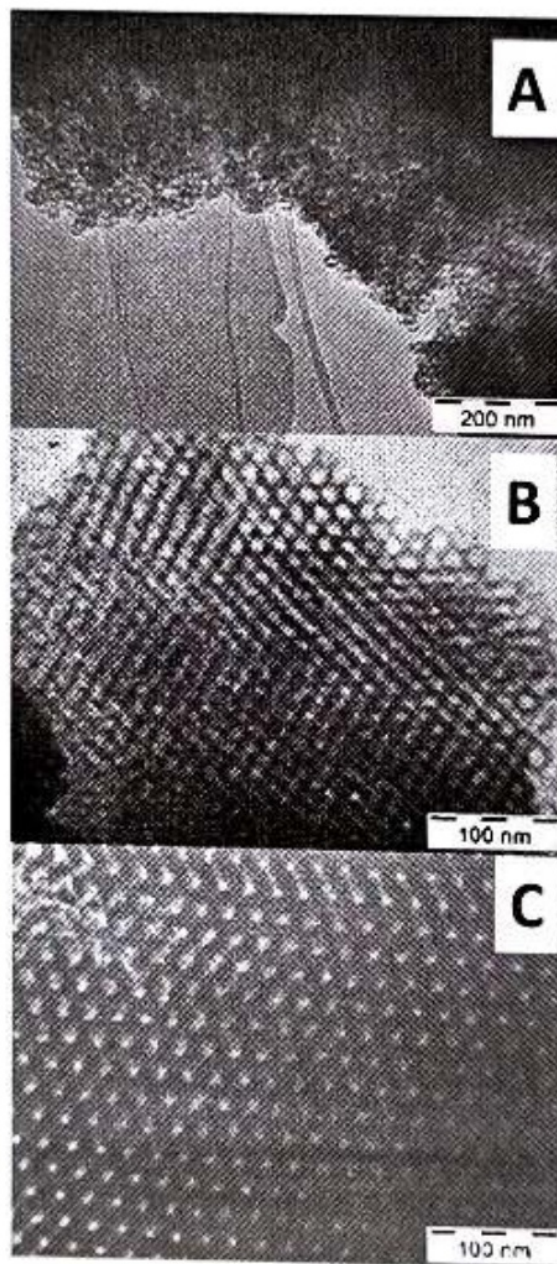
Demikian juga hasil analisa TEM (Gambar 1.16), menunjukkan bahwa pada konsentrasi 1: 7.5 struktur pori berbeda. Konsentrasi 1: 7.5 memiliki kandungan gugus amine

(APTES) terbesar dibandingkan dengan konsentrasi lainnya. Pada konsentrasi ini material silika mesopori telah kehilangan strukturnya.

Hal ini disebabkan karena gugus amine mudah terprotonasi pada kondisi asam. Sintesa FDU-12 dilakukan pada kondisi asam (HCl 2M). Gugus amine yang terprotonasi dapat membentuk *zwitterions* ($-\text{NH}_3^+ \cdots^- \text{OSi}$). Selain itu, mekanisme pembentukan material silika mesopori pada FDU-12 adalah sama dengan SBA-15 dimana mengikuti pola $(\text{S}^0\text{H}^-)(\text{X}^+\text{T}^+)$ pada pH rendah (asam). Maka akan terjadi kompetisi antara gugus amine yang terprotonasi dan silika terhadap surfaktan. Hal ini akan melemahkan interaksi antara silika dan surfaktan sehingga dapat merusak struktur yang semestinya terbentuk.



Gambar 1.15. FDU-12 pada berbagai konsentrasi APTES: (A) APTES-15-160-1/7.5; (B) APTES-15-160-1/10; (C) APTES-15-160-1/15 dan (D) APTES-15-160-1/20 (Sandy Budi Hartono, 2009)



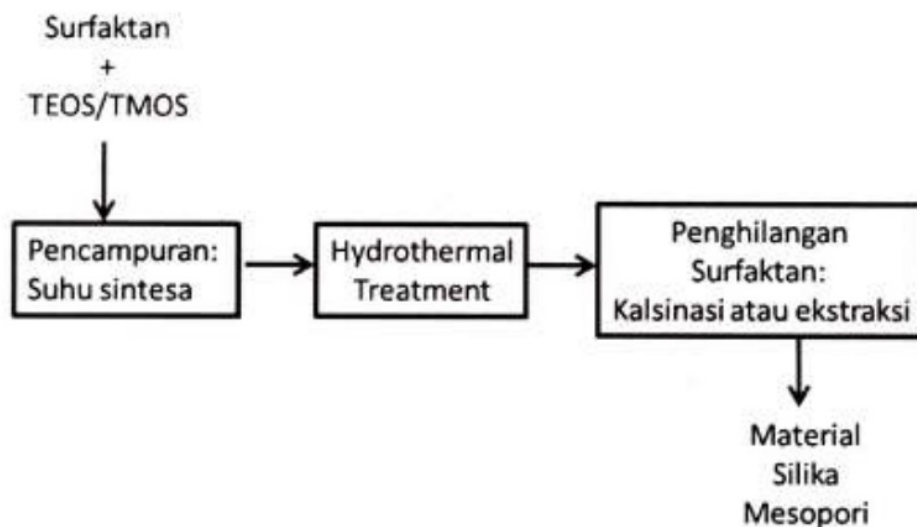
Gambar 1.16. Gambar TEM dari APTES 15-160-1/7.5 (A), APTES 15-160-1/10 (B) dan APTES 15-160-1/15 (C) (Sandy Budi Hartono, 2009)

Ringkasan

Material Silika Mesopori memiliki banyak manfaat untuk diterapkan pada berbagai aplikasi, antara lain: katalis, pembawa protein, *drug delivery*. Pembuatan dari material silika mesopori cukup sederhana, namun banyak faktor yang berpengaruh terhadap struktur secara meso (susunan pori) maupun makro (bentuk partikel). Beberapa jenis material silika mesopori adalah: MCM-41, SBA-15, FDU-12, IBN-2 dan IBN-4. Faktor-faktor yang berpengaruh pada sintesa material ini adalah: jenis surfaktan, suhu, kecepatan pengadukan, kekuatan ion, keasaman. Surfaktan digunakan sebagai cetakan untuk membentuk silika mesopori. Pada akhirnya surfaktan harus dihilangkan dengan menggunakan pemanasan atau dengan ekstraksi.

Secara umum terdapat tiga tahapan besar dalam membuat material silika mesopori. Tahap I: pencampuran antara surfaktan dan sumber silika seperti: TEOS/TMOS pada keadaan asam atau basa dan pada suhu sintesa tertentu. Pada bagian ini bisa ditambahkan juga bahan kimia lain, dengan tujuan memperbesar pori seperti TMB, atau melakukan modifikasi secara co-condensation. Sedangkan pada tahap ke II, dilakukan hydrothermal treatment, atau perlakuan dengan

pemanasan. Campuran dimasukkan ke dalam autoclave dan dipindahkan ke dalam oven pada suhu antara 100 sampai 160°C. Kemudian pada tahap ke III, dilanjutkan dengan menghilangkan surfaktan yang dapat dilakukan dengan kalsinasi atau ekstraksi, misal dengan menggunakan acidic ethanol.



Skema 1. Tahapan dalam pembuatan material silika mesopori

Produk yang dihasilkan kemudian dikarakterisasi untuk menentukan berbagai properti dari material silika mesopori. Diantaranya: Nitrogen sorption ⁹ untuk menentukan luas permukaan, volume pori dan diameter pori. TEM untuk menentukan meso struktur dari pori yang terbentuk serta dapat

pula digunakan untuk menentukan besar pori. Hasil dari TEM dapat dipertegas dengan XRD. XRD dan Small Angle X-ray Scattering (SAXS) sangat bermanfaat menentukan struktur pori. SEM digunakan untuk mengetahui morfologi/bentuk partikel.

Surfaktan sangat menentukan meso struktur atau rangkaian pori pada material dan bentuk pori. Ukuran pori juga dapat dirubah dengan memanfaatkan pemanasan atau menggunakan 1,3,5 trime thylbenzene (TMB). Selain itu, ukuran partikel juga dapat divariasikan. Material silika mesopori dengan ukuran partikel lebih kecil dari 300 nm sangat bermanfaat untuk aplikasi seperti *drug* atau *gene delivery*. Terdapat tiga metoda yang dapat digunakan untuk memodifikasi karakter kimia permukaan (*surface chemistry*) material silika mesopori, yaitu: co-condensation, grafting dan PMO. Dibandingkan dengan kedua metoda yang lain, PMO menghasilkan struktur silika mesopori yang unik. Pada PMO, rangkaian atau gugus organik terbentuk didalam dinding silika mesopori dan tidak hanya dipermukaan luar saja. Dimana masing-masing metoda memiliki kelebihan dan kelemahan masing-masing.

Kata Kunci:

Silika Mesopori, surfaktan, micron size, nano size, co-condensation, grafting dan PMO, suhu sintesa, suhu hydrothermal.

SOAL LATIHAN:

1. Sebutkan komponen dasar yang harus disediakan dalam membuat mesoporous silika!
2. Jelaskan manfaat dari masing-masing komponen tersebut!
3. Jelaskan strategi yang digunakan oleh Fan dan kawan-kawan untuk memperbesar ukuran pori secara signifikan!
4. Jelaskan metoda yang digunakan Ying dan kawan-kawan untuk mengontrol ukuran partikel!
5. Sebutkan perbedaan Grafting, co-condensation dan PMO!
6. Sebutkan perbedaan sumber silika yang digunakan pada metoda fungsionalisasi PMO!
7. Sebutkan jenis instrumen yang dapat digunakan untuk mengkarakterisasi material silika mesopori dan manfaatnya masing-masing!
8. Sebutkan pengaruh hydrothermal temperatur dan suhu sintesa pada pembuatan FDU-12!

9. Jelaskan pengaruh konsentrasi bahan organik pada modifikasi FDU-12 maupun SBA-15!
10. Jelaskan mengapa perbedaan konsentrasi bahan organik lebih berpengaruh pada metoda co-condensation dibandingkan dengan metoda grafting!

BAB-2

Pemanfaatan Material Silika Mesopori untuk Imobilisasi Enzim.

Setelah mempelajari bab ini, mahasiswa akan mendapat gambaran umum serta dapat menjelaskan:

1. Penggunaan silika mesopori untuk imobilisasi enzim
2. Interaksi silika termodifikasi dengan protein
3. Menentukan relasi antara imobilisasi dan aktivitas dari enzim.

Pada Bab-I kita telah mempelajari secara umum bagaimana membuat material silika mesopori dan juga cara untuk memodifikasinya. Modifikasi ini diperlukan bergantung dari jenis aplikasi yang akan diterapkan. Material silika mesopori dengan ukuran pori yang cukup besar dapat digunakan untuk mengimobilisasi berbagai jenis enzim. Yang perlu diperhitungkan tentunya besar ukuran pori dibandingkan dengan enzim atau protein yang akan diimobilisasi. Material silika mesopori jenis SBA-15 dan FDU-12 banyak digunakan untuk imobilisasi enzim. Terdapat interaksi antara material silika mesopori dengan protein tergantung dari karakteristik

kimia permukaan dari silika. Interaksi ini akan menentukan kekuatan daya tarik antara enzim dan silika. Oleh karena itu seringkali silika mesopori dimodifikasi terlebih dahulu sebelum digunakan dalam imobilisasi enzim.

2.1. Imobilisasi Enzim

Enzim adalah protein yang memiliki fungsi sebagai katalis pada reaksi kimia organik. Proses enzimatik memiliki kelebihan dibandingkan dengan proses kimiawi yaitu tingginya selektiviti dan yield yang dihasilkan (Amirali Popat 2011). Salah satu contoh penggunaan teknologi enzim adalah sintesa fruktosa dari starch pada industri pangan dengan memanfaatkan alpha amylase (van der Maarel MJl 2002).

Pada umumnya enzim sangat rentan terhadap panas, jenis pelarut, kondisi asam dan basa. Biaya produksi enzim juga tinggi. Sehingga penggunaan enzim sebagai katalis kurang diminati dibandingkan dengan katalis kimiawi yang lain. Maka dari itu, banyak dilakukan penelitian untuk meningkatkan stabilitas dari enzim dan juga mencari metoda untuk dapat *me-recycle* enzim. Salah satu metoda yang menjadi pilihan adalah menggunakan material untuk imobilisasi enzim. Imobilisasi enzim bisa dilakukan dengan adsorpsi atau menangkap enzim dalam rongga suatu material (*entrapment*).

2.2. Silika mesopori untuk imobilisasi enzim

Berbagai jenis silika mesopori telah diteliti sebagai media pembawa enzim, seperti: MCM-41, MCM-48, SBA-15, FDU-12, KIT-6, PMO dan HMS (Amirali Popat 2011). Mengingat bahwa ukuran enzim sangat besar, karena enzim adalah bio katalis makro molekular maka diperlukan silika mesopori dengan ukuran pori dan luasan yang besar.

Ukuran pori menentukan jenis enzim yang dapat diimobilisasi. MCM-41 dengan ukuran pori yang kecil tidak bisa mengimobilisasi enzim berukuran 40 kDa (Diaz 1996). SBA-15 dengan ukuran pori 6,8 nm hanya mampu menyerap dalam jumlah kecil bovine serum albumin (Dongyuan Zhao 1998). Cara yang cukup unik untuk mengimobilisasi enzim dilakukan oleh Yang dan kawan kawan (X.-Y. Yang 2006). Dimana enzim terperangkap dalam struktur silika ketika sintesa silika berlangsung, sehingga area yang terisi oleh enzim membentuk makropori. Enzim menunjukkan aktivitas dan stabilitas yang tinggi. Metoda ini disebut juga "*Fish in Net*". Yang utama dalam imobilisasi enzim adalah kemampuan untuk mempertahankan aktivitas enzim. Berbagai karakter dari silika seperti: ukuran pori, volume pori, mesostruktur dan luas permukaan dapat mempengaruhi aktivitas enzim.

Enzim terimobilisasi pada nanopori ternyata dapat menunjukkan aktivitas yang lebih tinggi, jika dibandingkan

dengan enzim yang tidak terimobilisasi (*free enzyme*). Penelitian yang dilakukan oleh Lei dan kawan-kawan menunjukkan bahwa enzim organophosphorus hydrolase (OPH) yang diimobilisasi dalam material silika mesopori dapat mencapai aktivitas hampir dua kali dibanding *free enzyme* (Lei C 2002). Sedangkan penelitian yang lain juga menunjukkan bahwa imobilisasi enzim penicillin G acylase (PGA) pada material silika mesopori termodifikasi dengan vinyl menunjukkan aktivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan *free enzyme* (Zhao 2004).

2.3. Silika mesopori untuk imobilisasi enzim selulase

Enzim selulase dapat digunakan untuk merubah selulosa menjadi glukosa. Selulosa adalah bahan organik terbesar di bumi ini. Kita dapat menemukan selulosa pada bahan limbah pertanian. Jika kita mendapatkan selulosa dari limbah pertanian dan kemudian dengan menggunakan enzim selulase untuk menghasilkan glukosa. Maka glukosa dari limbah pertanian ini dapat dimanfaatkan sebagai bahan baku pembuatan bioethanol (Gambar 2.1)

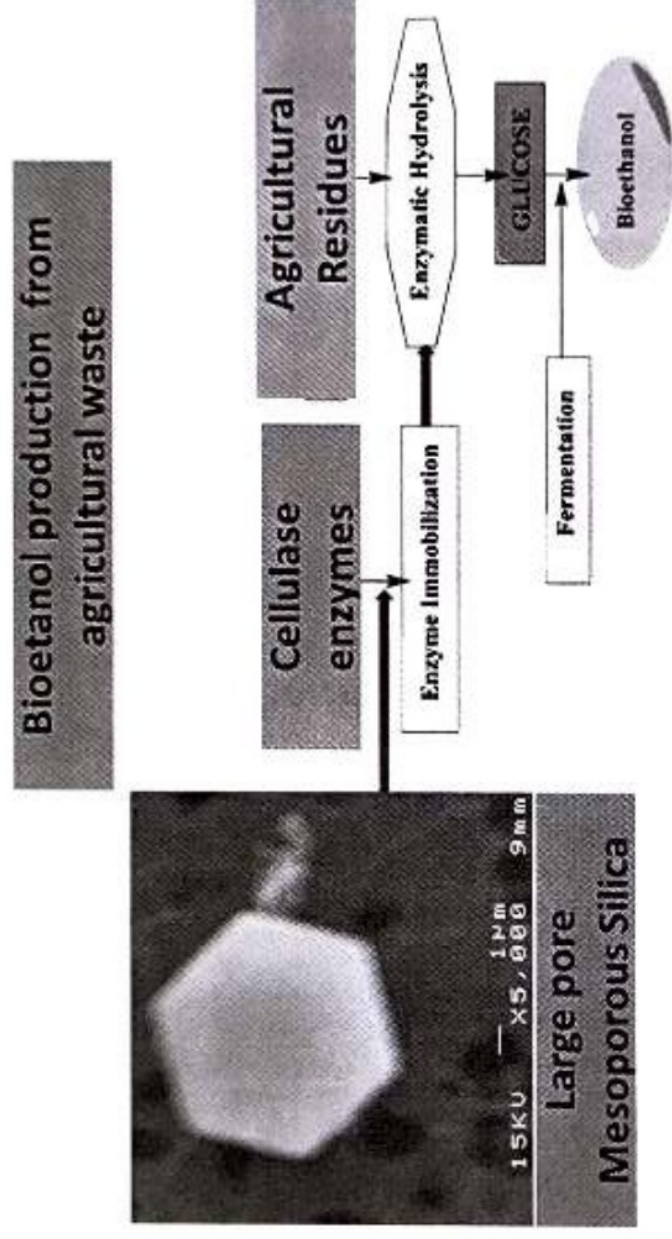
Sebetulnya, pengolahan selulosa dengan enzim sangat mahal dan kurang efisien. Untuk itu ide dimana kita dapat menyerap enzim, dan melakukan recycle sangat bagus sekali untuk menekan biaya produksi

Pada bagian berikut ini akan dijelaskan penelitian untuk mengimobilisasi enzim selulase dengan menggunakan material silika mesopori yang memiliki ukuran pori yang besar yaitu: SBA-15 dan FDU-12

2.3.1. SBA-15 untuk Imobilisasi Enzim Selulase

Takimoto dan kawan kawan mempelajari imobilisasi dari enzim selulase pada SBA-15 dengan 3 jenis ukuran pori yang berbeda: 5,4; 8,9 dan 11 nm ditambah dengan silika amorf (Anri Takimoto 2008). SBA-15 memiliki struktur pori yang ² hampir sama dengan MCM-41, perbedaan utama dengan MCM-41 adalah ukuran pori yang berbeda sangat signifikan. Takimoto menunjukkan pentingnya perlunya mencari ukuran pori yang tepat untuk mengimobilisasi enzim selulase sehingga dapat menghasilkan aktivitas enzim yang tinggi. SBA-15 dengan ukuran pori 8,9 nm menghasilkan enzim dengan aktivitas tertinggi, walaupun ukuran porinya tidak terbesar.

Isoelektrik poin (pI) dari selulase adalah 4,9. Maka pada penelitian yang dilakukan oleh Takimoto juga dipelajari interaksi enzim dan silika pada berbagai pH. Untuk pH dibawah pI, selulase bermuatan positif sedangkan silika bermuatan negatif sehingga terjadi interaksi secara elektrostatik.



Gambar 2.1. Pemanfaatan Limbah Pertanian dengan enzim selulase untuk menghasilkan glukosa sebagai bahan baku ethanol

Salah satu faktor yang penting selain aktivitas enzim adalah stabilitas selama penyimpanan. Takimoto menguji aktivitas enzim yang disimpan selama 4 minggu. Setiap minggunya aktivitas enzim dari enzim selulase terimobilisasi pada SBA-15 (8,9nm), silika amorf dan silika tidak terimobilisasi (free enzyme) dibandingkan. Pada minggu ke empat, enzim selulase pada SBA-15 (8,9nm) kehilangan 30% aktivitasnya, sedangkan free enzyme telah kehilangan aktivitasnya (Anri Takimoto 2008).

Takimoto menyimpulkan bahwa SBA-15 dengan ukuran pori 8,9 nm memberikan hasil terbaik, jika dibandingkan dengan SBA-15 dengan ukuran pori 5,4 dan 11 nm. Hal ini menunjukkan perlu dicari ukuran pori optimum untuk mengimobilisasi enzim.

2.3.2. FDU-12 untuk Imobilisasi Enzim Selulase

Pada bab ini akan diuraikan pemanfaatan FDU-12 untuk mengimobilisasi Bovine serum albumin (BSA) dan enzim selulase berdasar hasil penelitian sebelumnya dari Hartono dan kawan kawan (Sandy Budi Hartono 2010). Dimana karakter kimia permukaan dari FDU-12 dimodifikasi terlebih dahulu.

Untuk imobilisasi enzim selulase maka FDU-12 yang dipilih sebagai supporting material, mengingat beberapa keunggulan

dari FDU-12(Jie Fan 2003, Jie Fan 2005). FDU-12 dengan struktur 3 dimensi memiliki kelebihan dalam perpindahan massa serta tidak mudah mengalami *pore blocking* (Gambar 1.3, Bab 1).FDU-12 memiliki pori utama (*Cavity pores*) dengan ukuran yang besar yang dihubungkan dengan pori lain/ jendela (*entrance pores*) yang menghubungkan dengan pori utama lainnya. Hal ini tentunya berbeda dengan material silika mesopori dengan struktur 2 dimensi atau *channel like structure*, dimana pada struktur ini lebih rentan dipengaruhi oleh pore blocking dan efektivitas perpindahan massa tentunya tidak seefisien struktur 3 dimensi.

2.3.2.1. Modifikasi material silika mesopori dengan berbagai organo silane

Material silika mesopori dengan ukuran pori yang sangat besar dapat dihasilkan dengan menggunakan metoda sebelumnya oleh Fan dan kawan-kawan (Jie Fan 2005)dan digunakan untuk menyerap Bovine Serum Albumin (BSA) dan enzim selulase. Mesoporous silika² dengan ukuran pori yang sangat besar mencapai 30 nm dapat digunakan untuk menyerap enzim atau protein yang pada akhirnya dapat di recycle atau digunakan kembali.

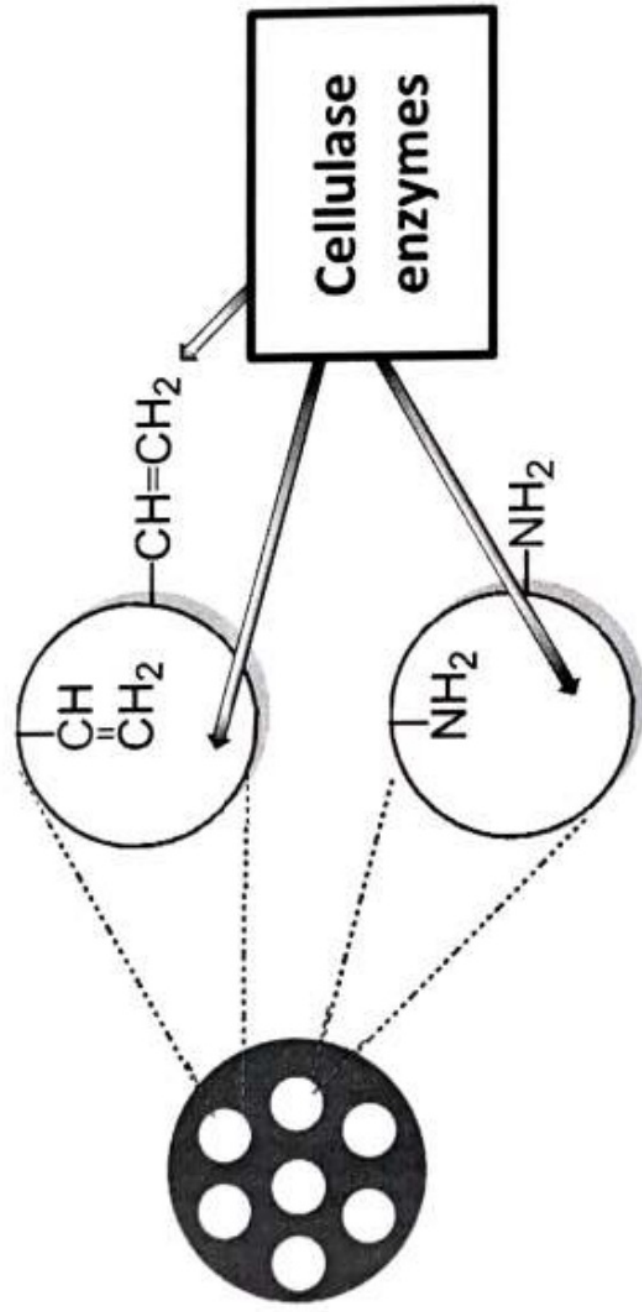
Selain itu dilakukan pula modifikasi/*functionalization* pada FDU-12 untuk meningkatkan interaksi dengan enzim. Dalam proses imobilisasi enzim hal yang paling utama yang diperlukan adalah untuk mempertahankan atau jika

dimungkinkan meningkatkan aktivitas dari enzim. Pada penelitian ini enzim hendak diimobilisasikan dalam FDU-12, namun terlebih dahulu FDU-12 akan dimodifikasi dengan berbagai organosilane. Terdapat 4 organosilane yaitu: vinyltrimethoxysilane (VTMS), (3-Mercaptopropyl)trimethoxysilane (MPTMS), phenyltrimethoxysilane (PTMS) dan aminepropyltriethoxysilane (APTES).

Modifikasi sangat diperlukan karena akan mempengaruhi interaksi dengan enzim. Dalam hal ini jenis ikatan yang digunakan adalah non-permanen: hidrofobik atau elektrostatik. Ikatan permanen atau kovalen tidak digunakan karena beberapa literatur menunjukkan bahwa ikatan kovalen dapat mempengaruhi struktur dan elastisitas dari enzim. Dimana keadaan ini dapat mengganggu aktivitas enzim.

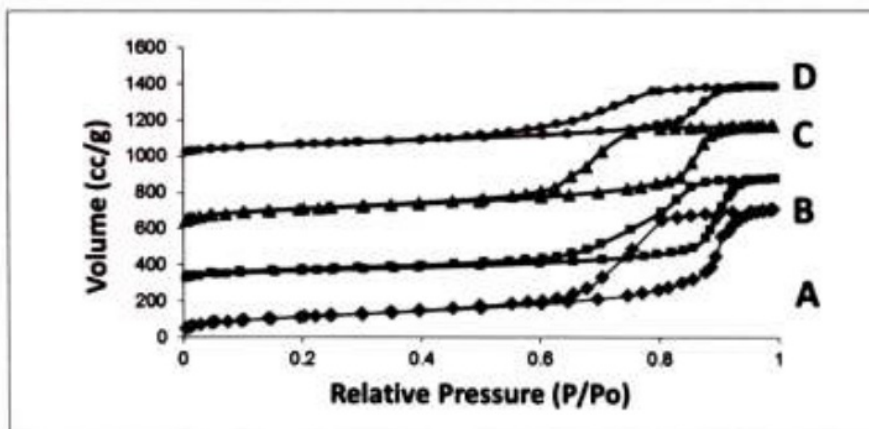
Empat buah organosilane dengan karakter berbeda digunakan untuk memodifikasi FDU-12 dengan harapan dapat meningkatkan interaksi dengan enzim dan memaksimalkan aktivitas enzim. (Gambar 2.2)

Sebagai pembanding, mula-mula dihasilkan terlebih dahulu FDU-12 murni (tanpa modifikasi) setelah itu FDU-12 yang dimodifikasi dengan berbagai organosilane. Proses modifikasi dilakukan dengan metoda co-condensation. Ratio yang digunakan adalah Organosilane : TEOS = 1 : 15.



Gambar 2.2 Contoh modifikasi dengan amine (APTES) dan vinyl (VTMS) untuk imobilisasi selulase

Kemudian dilakukan karakterisasi terhadap komposit silika organosilane. Karakterisasi dilakukan dengan menggunakan nitrogen sorption, dan TEM. Mula mula dilakukan analisa nitrogen sorption: nampak bahwa untuk ke empat sampel tersebut (F_{DU}-12-APT_{ES}, F_{DU}-12-VT_{MS}, F_{DU}-12-MPT_{MS}, F_{DU}-12-PT_{MS}) menunjukkan pola yang sama dengan mesoporous silika jenis F_{DU}-12 (Gambar 2.3). Masing-masing menunjukkan jenis isotherm tipe 4 dengan histeresis tipe H-2, yang berarti terdapat struktur 3 dimensi. Dimana terdapat pori utama yang lebih besar dan pore window/entrance yang lebih kecil.



Gambar 2.3. F_{DU}-12 pada berbagai jenis modifikasi: APT_{ES} (A), VT_{MS} (B), MPT_{MS} (C) dan PT_{MS} (D).

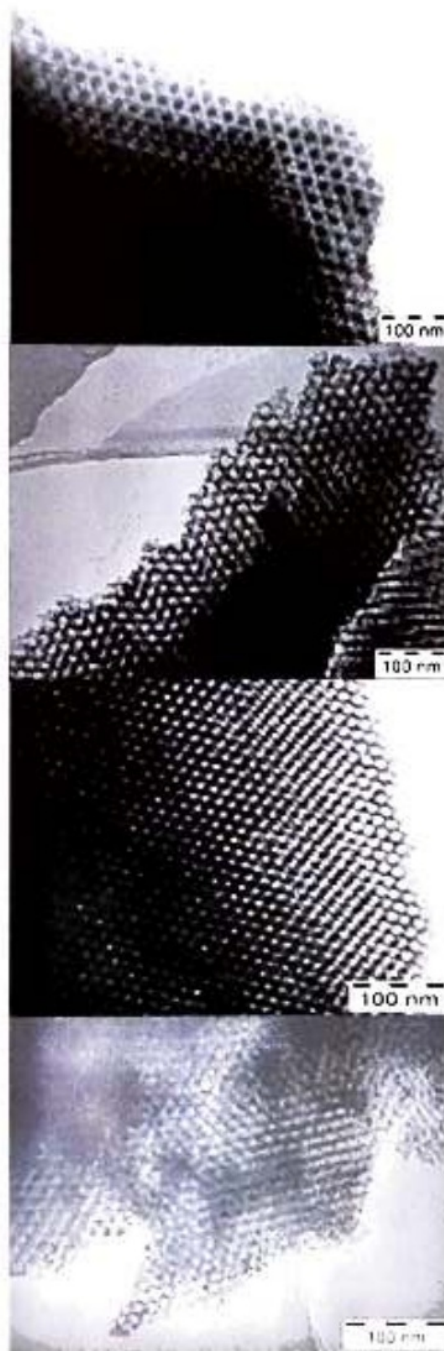
Hasil analisa nitrogen sorption untuk ukuran pori utama (Cavity pores) dan pori jendela (Entrance pore) dan luas permukaan dapat dilihat pada tabel 2.1. Analisa TEM ,

menunjukkan struktur pori yang teratur. Dengan pore size diantara 20 nm (Gambar 2.4) (Sandy Budi Hartono, 2010).

Tabel 2.1 Hasil Analisa Nitrogen sorption(Sandy Budi Hartono 2010)

Sample	Pore size (nm)		Pore Volume (cc/g)	BET Surface area (m ² /g)
	Cavity	Entrance		
Pure silica	28.0	10.8	1.03	271
FDU-12-VTMS	25.4	10.7	0.89	247
FDU-12-PTMS	19.4	10.5	0.60	250
FDU-12-MPTMS	19.3	9.0	0.88	394
FDU-12-APTES	25.4	10.8	1.10	403

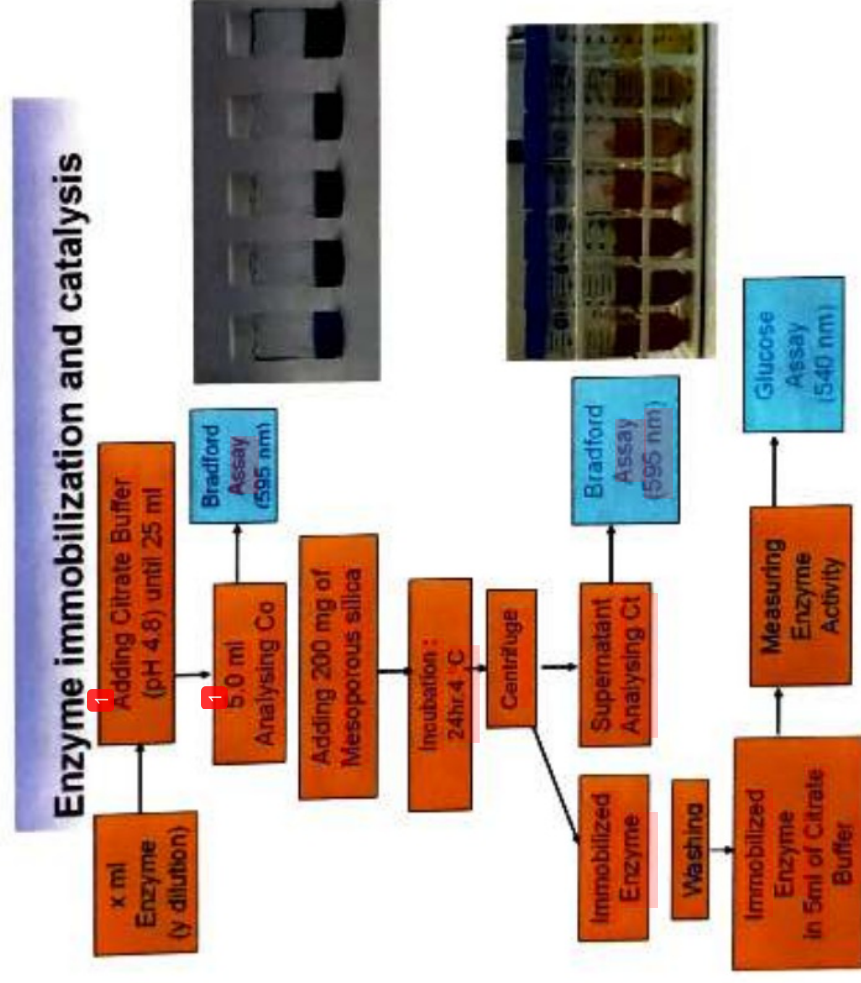
Berdasar hasil karakterisasi diatas maka material silika mesopori dan material silika mesopori termodifikasi telah siap untuk digunakan pada adsorpsi protein atau imobilisasi enzim. Sebelum digunakan pada enzim selulase, maka dilakukan seleksi terlebih dahulu pada kelima partikel: silika tanpa modifikasi (FDU-12), FDU-12-APTES, FDU-12-VTMS, FDU-12-MPTMS dan FDU-12-PTMS. Dimana seleksi ini akan menentukan jenis partikel yang terbaik untuk imobilisasi enzim selulase. Sebagai uji pembandingan dilakukan tes penyerapan molekul protein Bovine Serum Albumin (BSA). BSA memiliki dimensi yang besar yang hampir sama dengan selulase, sehingga sangat pas untuk digunakan sebagai uji awal kemampuan penyerapan terhadap enzim. BSA memiliki



¹⁵
 Gbr 2.4 Hasil analisa TEM dari FDU-12, FDU-12-APTES, FDU-12 VTMS dan FDU-12 PTMS (Sandy Budi Hartono 2010)

berat molekul 69 kDa dan dimensi: 40 x40 x140 Å. Dari kelima sampel, FDU-12-MPTMS dan FDU-12-PTMS memberikan kemampuan adsorpsi terhadap BSA yang paling kecil. Daya adsorpsi terhadap BSA adalah 6,2 dan 30,5 mg/g. Sedangkan daya adsorpsi FDU-12-APTSS, FDU-12-VTMS dan FDU-12 berturut turut: 132,6; 50,9 dan 36,1 mg/g. Hal ini dapat disebabkan karena FDU-12-MPTMS maupun FDU-12-PTMS memiliki ukuran cavity size yang relative kecil dibanding dengan sampel yang lain, yaitu 19,4 nm. Oleh sebab itu dari kelima sampel tersebut dipilih FDU-12 (material silika mesopori tanpa modifikasi), FDU-12-APTES dan FDU-12-VTMS untuk media pengimobilisasi enzim selulase.

Penentuan jumlah enzim yang terserap dan aktivitas enzim dapat dilakukan dengan metoda pada gambar 2.5. Pada percobaan ini digunakan enzim selulase dengan jenis *Trichoderma reesei*. Untuk menentukan jumlah enzim yang diserap oleh material silika mesopori digunakan analisa Bradford dengan menggunakan BSA sebagai standar. Sedangkan aktivitas enzim selulase ditentukan dengan metoda *carboxymethyl cellulose assay*. Daya serap masing- masing FDU-12-APTES, FDU-12-VTMS dan FDU-12 secara berturut turut adalah: 21,80; 18,90; dan 10,35. Namun hasil analisa aktivitas enzim tidak sebanding dengan hasil adsorpsi. Aktivitas tertinggi dicapai oleh FDU-12-VTMS dengan aktivitas mencapai 80%.



Gambar 2.5 Skema analisa adsorpsi enzim dan analisa aktivitas enzim selulase

Dalam imobilisasi enzim faktor utama yang perlu diperhatikan yaitu: aktivitas enzim. Maka material pengimobilisasi yang baik seharusnya dapat mempertahankan aktivitas enzim sama dengan ketika enzim tidak diimobilisasi. Berikutnya adalah penentuan aktivitas enzim yang berhasil diimobilisasi dibandingkan dengan enzim yang tidak terimobilisasi (*free enzyme*). Yang menarik adalah penyerapan S-VTMS dan S-APTES nilainya hampir sama besar (Sandy Budi Hartono, 2010).

Namun aktivitas enzim pada S-VTMS dan S-APTES terpaut sangat besar. Titik aktif dari enzim selulosa mengandung asam aspartic dan asam glutamic yang mengandung gugus asam karboksilat. Hal ini memungkinkan terjadinya reaksi antara group karboksilat dengan gugus amine dari APTES. Maka tentunya hal ini akan sangat mempengaruhi aktivitas dari enzim (Sandy Budi Hartono, 2010).

Hal ini tentunya akan merusak struktur aktif dari enzim. Maka enzim selulase pada S-APTES memiliki aktivitas paling rendah. Dari hasil analisa aktiviti enzim diatas, kita mengetahui berbagai faktor dapat mempengaruhi adsorpsi enzim dan interaksi dengan enzim, diantaranya ukuran pori, ukuran volume pori, ukuran luasan permukaan dan karakter kimia permukaan dari silika.

Ringkasan

Reaksi enzimatik memiliki banyak kelebihan dibandingkan dengan reaksi kimiawi. Enzim adalah senyawa protein yang berfungsi sebagai biokatalisator. Namun karena biaya pembuatan enzim yang tinggi membuat proses ini kurang diminati. Oleh karena itu ide untuk memanfaatkan material silika mesopori untuk menyerap, membawa enzim sehingga bisa digunakan kembali (recycle) sangat menarik untuk diteliti. Namun hanya mesoporous silika jenis tertentu yang dapat digunakan untuk mengimobilisasi enzim. Silika harus memiliki pori yang cukup besar agar enzim dan substrat bisa masuk ke dalam pori. Selain itu karakter kimia permukaan silika harus dimodifikasi terlebih dahulu. Salah satu jenis silika yang dapat digunakan adalah: FDU-12. FDU-12 memiliki pori yang besar dan luasan yang besar serta mudah dimodifikasi. Keuntungan dari FDU-12 terletak pada struktur 3 dimensi yang dimiliki. Hal ini berarti memudahkan transfer massa serta meminimalkan kemungkinan terjadinya kebuntuan pada pori (*pore blocking*).

Dalam imobilisasi enzim, jumlah enzim yang teradsorb tidak selalu sebanding dengan aktiviti yang dihasilkan. FDU-12 termodifikasi dengan APTES (amine) memiliki adsorpsi yang tinggi tapi aktivitas enzimnya sangat kecil. Hasil berbeda

diperoleh oleh FDU-12 temodifikasi oleh VTMS (vinyl) dan FDU-12 tanpa modifikasi. Adsorpsi yang tinggi juga menghasilkan aktivitas enzim selulase yang tinggi.

Aktivitas tertinggi diperoleh S-VTMS dengan aktivitas mendekati 80% aktivitas enzim yang tidak terimobilisasi (*free enzyme*). Faktor utama yang harus diperhatikan dalam imobilisasi enzim adalah aktivitas dari enzim.

Kata Kunci:

Silika Mesopori, enzim, BSA, selulase

SOAL LATIHAN:

1. Sebutkan manfaat dari imobilisasi enzim!
2. Sebutkan manfaat dari enzim selulase!
3. Faktor apakah yang mempengaruhi jumlah adsorpsi enzim?
4. Faktor apakah yang mempengaruhi aktivitas enzim?

BAB-3

Sistem penghantaran molekul genetik untuk terapi kanker.

Setelah mempelajari bab ini, mahasiswa akan mendapat gambaran umum serta dapat menjelaskan:

1. Modifikasi Material silika mesopori nanopartikel(MSN) dengan polyethyleneimine (PEI), poly-l-lysine (PLL) dan poly(2-dimethyl-aminoethyl acrylate (PDMAEA)
2. Interaksi MSN dengan small interfering RNA (siRNA)
3. Fungsi small interfering RNA (siRNA)

Terapi gen mendapat perhatian yang cukup besar untuk pengobatan berbagai penyakit yang disebabkan oleh virus termasuk didalamnya sebagai media pengobatan kanker. Terapi gen ini merupakan suatu teknik untuk memperbaiki atau menggantikan gen-gen yang rusak yang menyebabkan berbagai penyakit. Teknologi terbaru pada terapi gen adalah *gene silencing* dengan tujuan mencegah diekspresikannya gen-gen abnormal. RNA interference (RNAi) telah menunjukkan perkembangan yang cukup pesat. RNAi dapat

menghambat ekspresi gen dengan memutus messenger RNA (mRNA). Mekanisme kerja RNA I melibatkan molekul aktif yaitu small interfering RNA (siRNA). siRNA hanya terdiri atas 21-25 nukleotida. Namun siRNA sangat tidak stabil dan memerlukan media penghantar untuk bisa mencapai sel target siRNA sangat mudah terdegradasi di dalam tubuh. Jadi dibutuhkan media yang dapat melindungi, menghantar siRNA sampai ke sel tujuan.

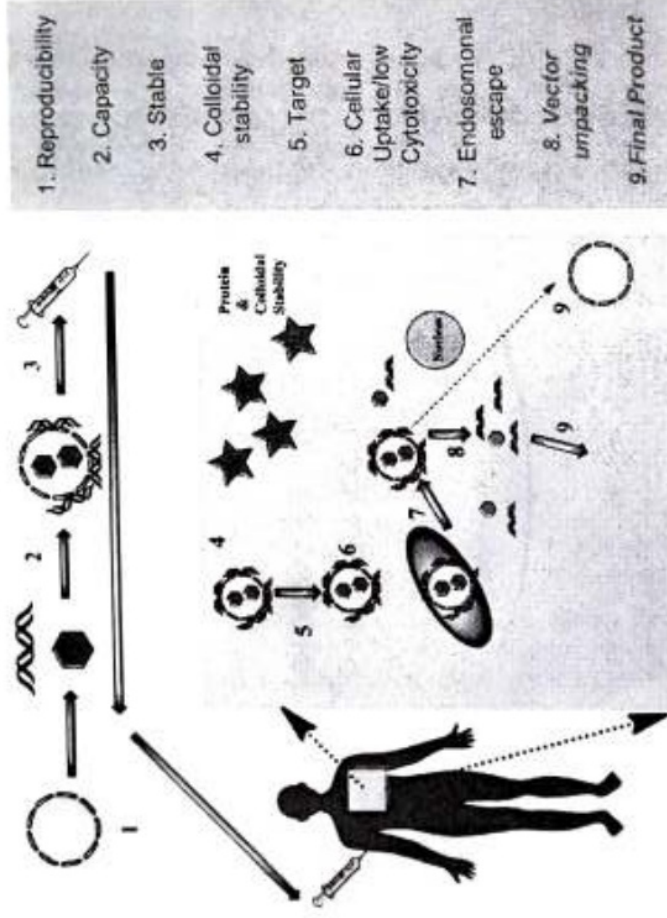
Material silika mesopori nanopartikel (MSN) dapat digunakan sebagai material penghantar siRNA. MSN memiliki ukuran partikel dibawah 300 nm agar dapat melakukan penetrasi pada sel kanker. Pada bab ini akan diuraikan contoh beberapa metoda bagaimana mensintesa MSN, memodifikasi dan memanfaatkannya untuk penghantar siRNA menuju sel kanker ataupun sebagai media untuk melakukan *dual delivery* (penghantaran ganda) molekul obat dan siRNA secara bersamaan.

3.1. Material penghantar obat atau gen.

Terdapat beberapa kriteria umum untuk sebuah material dapat menjadi penghantar molekul yang baik sebagaimana ditunjukkan pada gambar 3.1. Sebagai awalnya material penghantar yang akan digunakan tersebut harus mudah disintesa, diproduksi kembali dengan keseragaman yang tinggi. Keseragaman pada setiap kali proses sintesa sangat

diperlukan, karena hal ini juga dapat menentukan efek terapi. Material penghantar yang seragam akan memiliki pengaruh pada pelepasan obat yang seragam, sehingga efek terapi dari obat tidak berubah-ubah. Berikutnya, diharapkan media penghantar memiliki kapasitas yang cukup besar untuk menyerap molekul obat. Dengan kapasitas yang cukup besar dapat menurunkan frekuensi penggunaan obat. Dalam hal ini material berpori memiliki keunggulan. Dengan adanya struktur pori, hal ini menyebabkan material berpori memiliki volume yang besar untuk dapat menampung berbagai jenis molekul dengan kapasitas yang cukup besar.

Ketika material dimasukkan ke dalam tubuh pasien, material harus cukup stabil, terhadap berbagai perubahan dalam tubuh pasien seperti pH, suhu, dll. Material harus memiliki stabilitas koloidal sehingga tidak mudah diserap dan terbuang dari aliran darah. Media penghantar harus mampu menuju sel target dan tidak membahayakan sel yang sehat lainnya. Toksisitasnya harus minim dan dapat melakukan penetrasi dalam sel. Setelah berhasil masuk ke dalam sel harus dapat terlepas dari endosomal entrapment. Kemudian dapat melepas kembali muatannya (obat/gen) ke dalam sel dan memberikan efek terapi. Pada akhirnya, material juga harus mudah terdegradasi dan tidak terakumulasi dalam tubuh sehingga tidak memberikan efek samping.



Gambar 3.1 Kriteria penghantar obat atau molekul genetik yang ideal

3.2. Material Silika Mesopori untuk penghantaran molekul genetik.

3.2.1 Material silika mesopori nanopartikel termodifikasi dengan polyethyleneimine (PEI)

Material silika mesopori nanopartikel (MSN) telah digunakan oleh Xia dan kawan-kawan untuk menghantarkan siRNA (Xia 2009). Mula-mula MSN dimodifikasi dengan Polyethyleneimine (PEI) dengan berbagai berat molekul. PEI modifikasi diperlukan untuk membuat struktur permukaan silika menjadi kationik (bermuatan positif) sehingga bisa menarik siRNA ataupun DNA. Yang perlu diperhatikan adalah semakin besar berat molekul PEI yang digunakan semakin kuat interaksinya dengan siRNA dan juga membantu untuk penetrasi ke dalam sel, namun berat molekul yang besar membawa konsekuensi tersendiri dimana dapat menimbulkan toksisitas (Xia 2009).

Kemampuan nanopartikel untuk penetrasi ke dalam sel BxPC3 dibandingkan antara MSN yang tidak dimodifikasi (MSNP-OH) dan yang dimodifikasi dengan PEI 1,2 kDa (MSNP-PEI-1,2 KD) dan PEI 25 kDa (MSNP-PEI-25kDa). MSN yang tidak termodifikasi sulit untuk dapat masuk ke dalam sel. Dari analisa dengan mikroskop konfokal, intensitas warna hijau jauh lebih terang untuk PEI 25 kDa. Hal ini menunjukkan modifikasi dengan PEI dengan berat molekul yang besar akan meningkatkan kemampuan nanopartikel untuk penetrasi ke

dalam sel. Selain itu, pengamatan dengan mikroskop konfokal menunjukkan adanya warna kuning disekitar sel membran. Warna kuning menunjukkan interaksi yang kuat antara nanopartikel dan sel membran. Hal ini juga yang memungkinkan munculnya toksisitas dari PEI 25 kDa yang tinggi (Xia 2009).

Berat molekul PEI mempengaruhi toksisitas yang dinyatakan dengan % cell viability. Semakin tinggi % cell viability maka semakin rendah toksisitasnya. Untuk berat molekul relatif kecil: 0,6; 1,2 dan 1,8 kDa, % cell viability hampir mencapai 100%. Sedangkan untuk berat molekul 25 kDa % cell viability turun dibawah 50% (Xia 2009).

Dalam penelitian tersebut, diambil kesimpulan bahwa PEI dengan berat molekul 10 kDa dan pada konsentrasi yang tepat dapat memberikan hasil terbaik. Dimana penetrasi sel tetap tinggi dengan toksisitas yang minim, serta menunjukkan dampak dari siRNA terapi (Xia 2009).

3.2.2. Material silika mesopori nanopartikel dengan ukuran pori yang sangat besar

Penelitian yang lain dengan menciptakan MSN dengan ukuran pori yang sangat besar 23 nm dibandingkan dengan MSN 2 nm digunakan sebagai penghantar siRNA. Dengan menggunakan ukuran pori yang sangat besar diharapkan siRNA bisa masuk ke dalam pori MSN (Hee-Kyung Na 2012).

MSN dengan pori 23 nm menunjukkan efisiensi penghantaran siRNA baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.

3.3. Material Silika Mesopori untuk penghantaran ganda (*dual delivery*)

Terdapat satu kekhususan dari mesoporous silika material yaitu adanya bagian internal pori dan eksternal area, dimana masing-masing dapat dimanfaatkan untuk membawa molekul yang berbeda. Maka sinergi terapi antara beberapa molekul dimungkinkan. Hal ini adalah salah satu kelebihan dari material silika mesopori yang tidak bisa ditemukan pada media pembawa lain (*carrier*).

Sebagai contoh: Chen dan kawan-kawan memanfaatkan mesoporous silika untuk mentransfer doxorubicin (obat kanker) dan BCL-2 siRNA (Chen, Zhang et al. 2009). Dimana doxorubicin diletakkan di dalam pori sedangkan siRNA diletakkan pada bagian permukaan luar. Sehingga dalam satu *system delivery* terdapat dua molekul secara bersamaan. Tnetunya diharapkan hasil sinergi kedua molekul dapat meningkatkan efektivitas terapi.

Salah satu kendala pada perawatan kanker adalah munculnya kanker *resistance*. Sehingga obat seperti doxorubicin tidak bisa menghasilkan efek terapi yang diinginkan. Sel kanker dapat menjadi resistan terhadap berbagai jenis molekul obat. Kondisi ini disebut dengan *Multi Drug resistance (MDR)*.

MDR disebabkan oleh pengaruh pump dan non-pump. Pump resistan disebabkan oleh P-glycoprotein dan multidrug resistant protein sedangkan efek non –pump dimunculkan oleh sistem perlindungan sel yang dipicu oleh BCL-2 protein. Dalam hal ini jika dimungkinkan untuk mematikan pengaruh BCL-2, maka pengaruh non-pump bisa dihilangkan sehingga efek terapi dari obat bisa ditingkatkan. Untuk itu diperlukan BCL-2 siRNA. Interferensi RNA adalah suatu sistem untuk menghancurkan mRNA (Messengere RNA), dengan tanpa mRNA tentu ekspresi genetik dapat diredam. Sebagai hasil akhir non-pump bisa di turunkan dan efek terapi doxorubicin dapat ditingkatkan sehingga berhasil meningkatkan terapi secara keseluruhan. (Chen, Zhang et al. 2009).

3.4. Magnetik silika mesopori nanopartikel for DNA delivery

Metoda penghantaran molekul gen yang lain ditunjukkan oleh Li dan kawan-kawan (Xu Li, 2012). Li mensintesa silika mesopori nanopartikel dengan bagian intinya mengandung Fe_3O_4 . Keberadaan Fe_3O_4 dalam struktur material silika mesopori membuat partikel bisa dipisahkan dengan menggunakan medan magnet. Li menunjukkan bahwa 89,5 % molekul DNA terletak di dalam pori. Daya adsorpsi maksimum DNA adalah 121.6 mg/g.

3.5. Sintesa MSN tersupport oleh Lipid Bilayer dilengkapi dengan berbagai targeting property untuk menghantarkan siRNA

Suatu cara yang cukup unik diperkenalkan oleh Ashley dan kawan-kawan untuk memproduksi nanopartikel yang lengkap dengan berbagai *functionalities* dengan membentuk protocols: komposit silika dan lipid bilayer (Ashley, 2012). Mula-mula siRNA diadsorpsi ke dalam silika mesopori nanopartikel. Kemudian dibungkus oleh supported lipid bilayer. Sebagai tambahan targeting peptide ditambahkan pada nanopartikel sehingga memudahkan untuk nanopartikel hanya menuju spesifik sel kanker dan bukan sel sehat. Selain itu ditambahkan juga Endosomolytic peptide yang dapat membantu nanopartikel lolos dari endosomal entrapment dan lolos menuju sitoplasma sehingga akhirnya menunjukkan efek terapi.

3.6. Sintesa MSN termodifikasi dengan poly-l-lysine (PLL) untuk menghantarkan siRNA

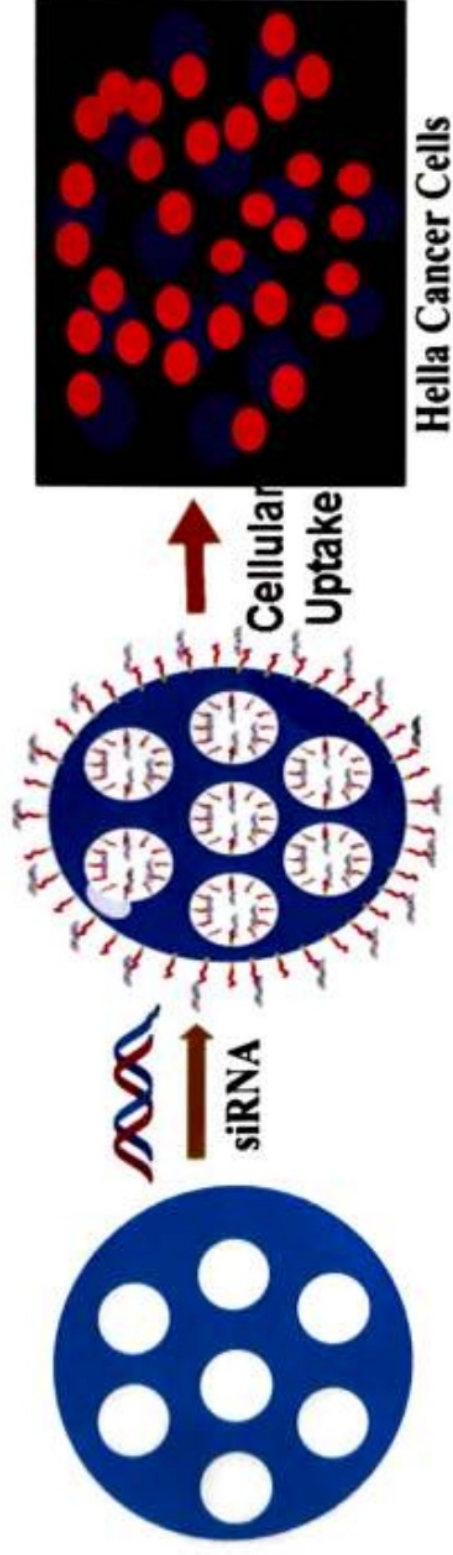
Material silika mesopori nanopartikel (MSN) dengan ukuran pori yang besar dapat disintesa dan digunakan sebagai media penghantar genetik molekul: siRNA. Langkah pertama difokuskan pada pembuatan MSN dengan ukuran partikel yang cukup kecil dibawah 300 nm agar dapat masuk ke dalam sel kanker yang dituju, kemudian MSN juga harus memiliki

pori yang cukup besar sehingga siRNA bisa masuk dalam pori dan terlindungi sampai ke sel target. Untuk itu, mula mula MSN dibuat dengan menggunakan gabungan teori Ying dan Gao (Yu Han 2004, Fei Gao 2009). Metoda ini memungkinkan untuk menghasilkan MSN dengan struktur 3D dengan ukuran pori utama mencapai: 28 nm dan ukuran pori jendela: 13.4 nm. Ukuran itu tentunya cukup besar untuk mengakomodasi siRNA.

Pada bagian berikutnya akan difokuskan tentang bagaimana mensintesa MSN dengan ukuran pori yang besar (*large pore*-MSN : LP-MSN), kemudian dimodifikasi dengan poly-L-lysine (PLL) menghasilkan LP-MSN-P. Sebagai pembanding LP-MSN juga dimodifikasi dengan APTES menghasilkan LP-MSN-A. Material diuji toksisitasnya dan kemudian kemampuan menghantarkan siRNA (Gambar 3.2). Bagian ini merupakan hasil penelitian Hartono dan kawan-kawan (Hartono, 2012).

Sintesa LP-MSN

F127 sebanyak 0,5 g bercampur dengan fluorocarbon surfaktan (FC-4) dilarutkan dalam 60 ml, 0,02 M HCl dan diaduk selama 24 jam pada suhu 60°C. Kemudian TMB sebanyak 0,4 g ditambahkan, dan dilakukan pengadukan pada suhu rendah 10°C selama 6 jam, setelah itu TEOS sebanyak 3 g ditambahkan dan pengadukan ⁸ pada suhu 10°C dilanjutkan selama 24 jam. Larutan dimasukkan ke dalam autoclave untuk hydrothermal treatment.



Gambar 3.2 Tahapan pembuatan LP-MSN-P dan pemanfaatannya untuk menghantarkan siRNA [Hartono, 2012].

Terdapat 2 tahap hydrothermal treatment yaitu pada suhu 150°C selama 24 jam kemudian pada suhu 140°C selama 48 jam. Penghilangan surfaktan dilakukan dengan kalsinasi pada suhu 550°C selama 6 jam. Akhirnya diperoleh LP-MSN [Gao, 2009].

Sintesa LP-MSN-P

Setelah LP-MSN dihasilkan, maka sebelum PLL dapat berikatan dengan silika dibutuhkan penghubung yaitu 3-glycidoxypopyl trimethoxysilane (3- GPS)/ epoxy silane. Setelah terbentuk LP-MSN-P akan digunakan untuk menyerap dan menghantarkan siRNA. Mula-mula disintesa terlebih dahulu LP-MSN termodifikasi dengan epoxy silane. Modifikasi dilakukan dengan cara grafting. Sebanyak 300 mg LP-MSN dicampur dengan 25 ml Toluene. Campuran disonikasi terlebih dahulu, agar partikel terdistribusi secara homogen. Kemudian 0,4 ml 3-GPS ditambahkan. Campuran dipanaskan sampai suhu 70°C selama 24 jam, pemanasan digabungkan dengan kondensor. Setelah itu sampel yang dihasilkan di sentrifugasi dan dicuci dengan toluene dan methanol sebanyak 3 kali kemudian dikeringkan. Akhirnya dihasilkan LP-MSN-E.

Mula-mula dipersiapkan PLL dalam larutan bufer karbonate dengan konsentrasi 5 mg/ml. Dipersiapkan juga LP-MSN-E dalam bufer yang sama dengan konsentrasi 10 mg/ml. Kemudian, 2 ml larutan berisi PLL dicampur dengan 4 ml larutan berisi LP-MSN-E.

Larutan diaduk pada suhu ruangan selama 24 jam. Setelah itu produk yang dihasilkan dicuci dengan NaCl 1M sebanyak 20 ml dan juga dengan air. Tahap akhir, adalah untuk menon-aktifkan gugus epoxy yang belum bereaksi atau berlebihan. Produk dimasukkan ke dalam ethanolamine (pH 9) 1 M sebanyak 20 ml dan diaduk selama 6 jam, kemudian dilakukan kembali pencucian dengan menggunakan NaCl 1M sebanyak 20 ml dan juga dengan air. Akhirnya diperoleh produk LP-MSN-P.

Pada percobaan ini dikehendak untuk menggunakan materials silika mesopori dengan ukuran pori baik *cavity pores* (pori utama) maupun *entrance pores* (pori jendela) yang besar dan dengan struktur 3 dimensi. Untuk itu F127 digunakan sebagai polimer utama untuk membentuk struktur dari MSN. Sementara TEOS digunakan sebagai sumber silika. Sintesa dilakukan pada suhu rendah (10°C) agar semakin banyak ko-surfaktan (TMB) yang masuk areal hidrofobik F127 dan memperbesar ukuran pori dari partikel yang terbentuk. Selain itu digunakan juga suhu tinggi (150 dan 140°C). Hal ini untuk memperbesar ukuran pori utama dan pori jendela.

Selain itu diperlukan modifikasi permukaan dari silika. siRNA bermuatan negatif maka diperlukan silika bermuatan berbeda sehingga terjadi gaya tarik menarik secara elektrostatis. Untuk itu MSN yang dihasilkan dimodifikasi dengan poly-l-lysine (PLL) dengan ikatan kovalen. Berbeda

dengan pendekatan sebelumnya dimana silika dengan poly-L-lysine berikatan secara non-kovalen, ikatan kovalen akan memberikan performan yang lebih stabil.

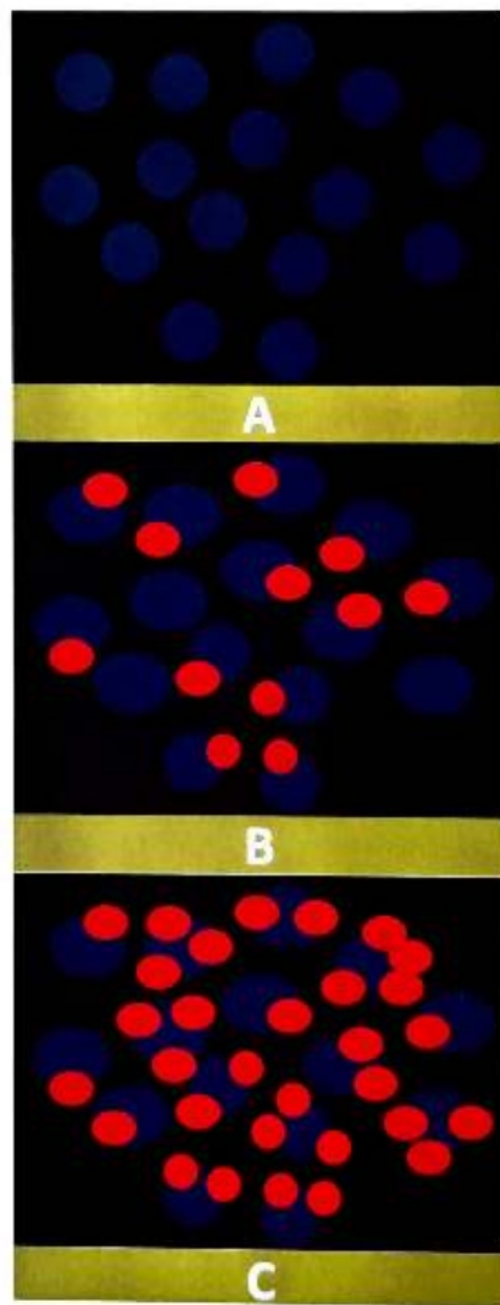
Sebelum digunakan dengan siRNA, dilakukan uji awal efektivitas dari MSN-P dengan menggunakan oligo DNA (terdiri atas 13-25 nukleotida). Dilakukan uji apakah oligo DNA bisa menempel pada LP-MSN-P untuk kemudian masuk ke dalam sel HeLa. Sebagai pembanding diproduksi juga LP-MSN-A (APTES). Gambar 3.3 memperlihatkan proses penyerapan dan masuknya partikel ke dalam sel. Warna biru menunjukkan inti sel (nukleus), sedangkan warna kemerahan adalah signal dari oligo DNA. Semakin terang/padat warna kemerahan menunjukkan semakin banyak oligo DNA yang berhasil masuk ke dalam sel. LP-MSN yang tidak termodifikasi tidak menunjukkan warna kemerahan. Hal ini menunjukkan bahwa material silika mesopori yang tidak termodifikasi tidak mampu untuk menembus sel target. Dalam hal ini LP-MSN-P memberikan signal yang jauh lebih kuat dibanding dengan LP-MSN-A. Hal ini diakibatkan oleh struktur dari poly-L-lysine yang merupakan rantai 3 dimensi dari gugus amine sehingga mampu berikatan dengan banyak molekul oligo DNA dan juga berinteraksi dengan sel yang dituju. LP-MSN-A adalah gugus tunggal dari amine maka kemampuan untuk mengikat oligo DNA sangat terbatas. Hal

inilah yang menyebabkan LP-MSN-P mampu memancarkan warna kemerahan yang sangat terang [Hartono, 2012].

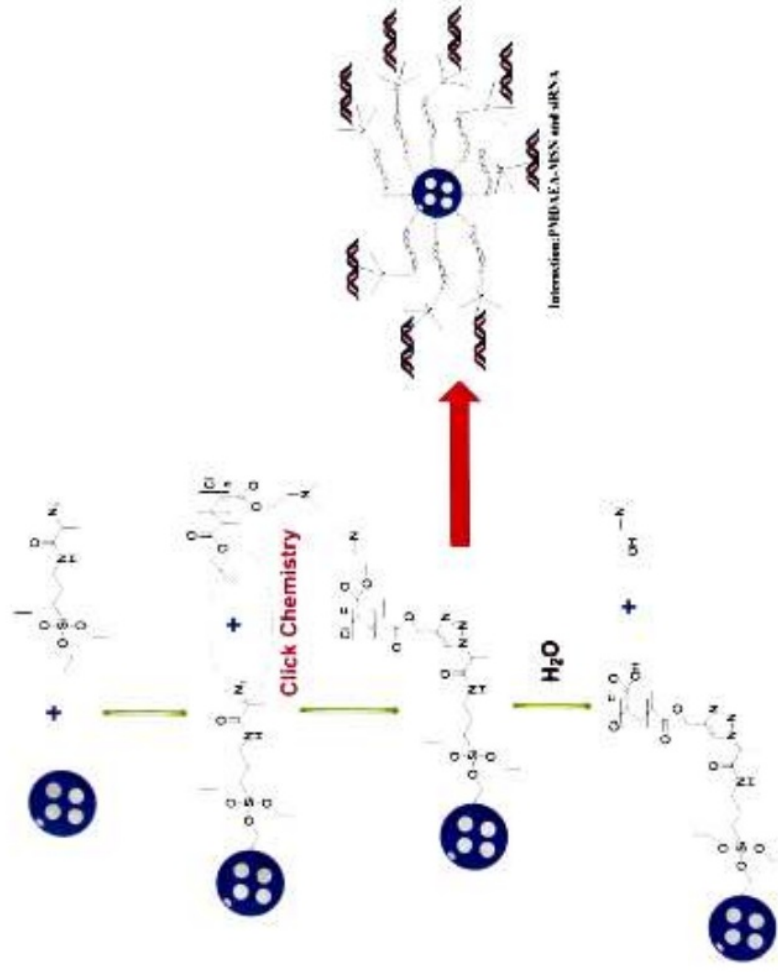
Efektivitas peredaman gen (gene silencing) oleh LP-MSN –P diuji dengan menentukan kemampuan LP-MSN-P untuk menghantarkan siRNA melawan polo like kinase-1 (PLK-1) dan minibrain related kinase (mirk) pada osteosarcoma sel. Penurunan viabilitas sel sebanding dengan peningkatan konsentrasi siRNA (25, 50 , 100 nM). Penurunan viabilitas sel maksimum 30% dicapai oleh LP-MSN-P. Jumlah ini dua kali lipat lebih besar jika dibanding LP-MSN-A. Hal ini dapat dimaklumi mengingat pada uji –uji sebelumnya menunjukkan LP-MSN-P lebih mampu untuk berinteraksi dengan siRNA dan sel dibanding LP-MSN-A, Seingga bisa disimpulkan bawa LP-MSN-P dapat digunakan sebagai media penghantar siRNA dengan kadar toksisitas yang rendah [Hartono, 2012].

3.7. Sintesa MSN termodifikasi dengan PDMAEA untuk menghantarkan siRNA

Pada contoh berikut ini MSN akan dimodifikasi dengan polikation jenis yang lain yaitu poly(2-dimethyl-aminoethyl acrylate (PDMAEA) dan dimanfaatkan untuk *dual delivery*(penghantarn ganda) antara molekul obat dan siRNA. Berbeda dengan pendekatan sebelumnya yang hanya untuk mengantar siRNA. Material kemudian juga diuji toksisitasnya dan terakhir kemampuan untuk menurunkan



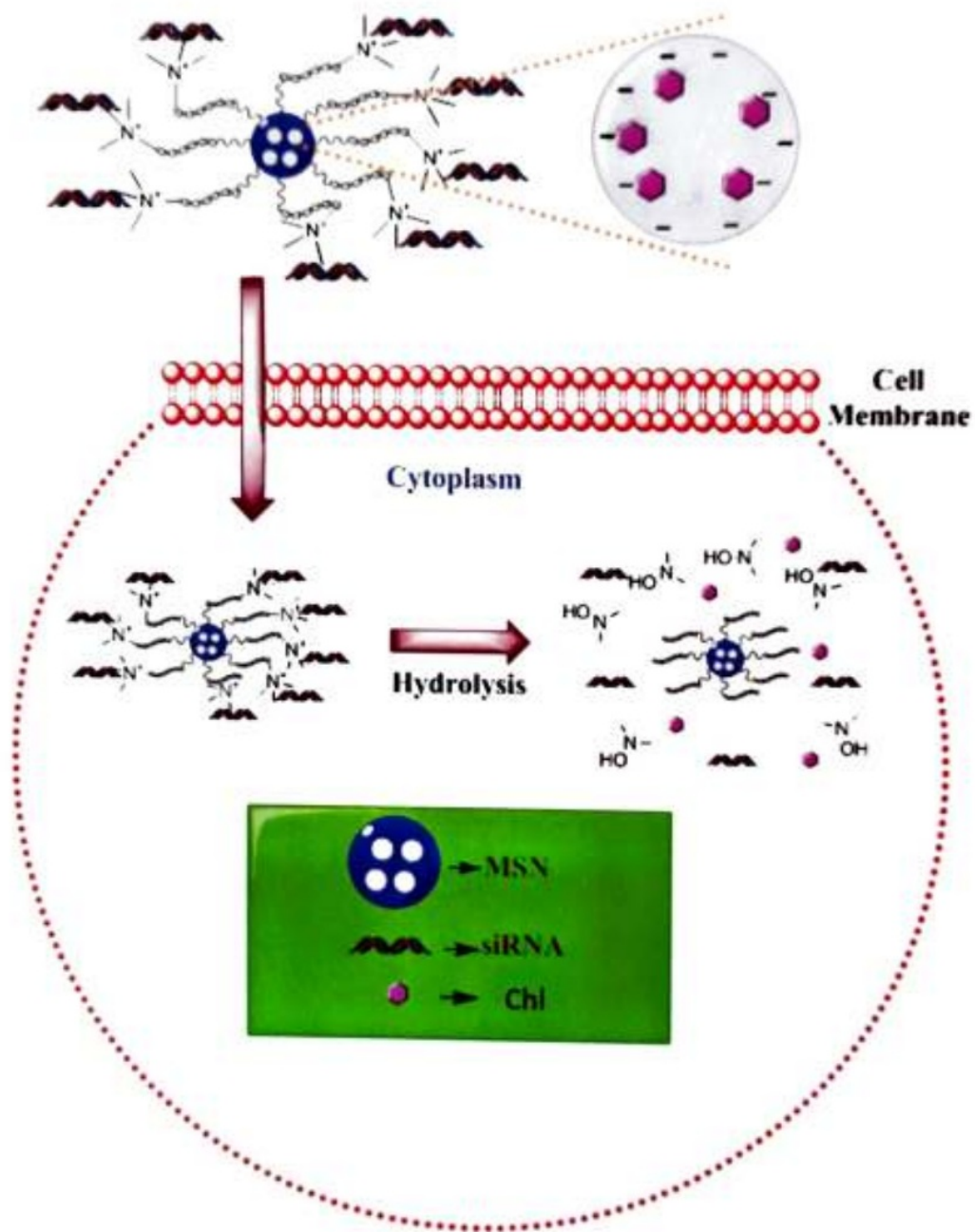
Gambar 3.3 Ilustrasi uji penetrasi nanopartikel (LP-MSN, LP-MSN-A dan LP-MSN-P) pada sel HeLa (Hartono, 2012)



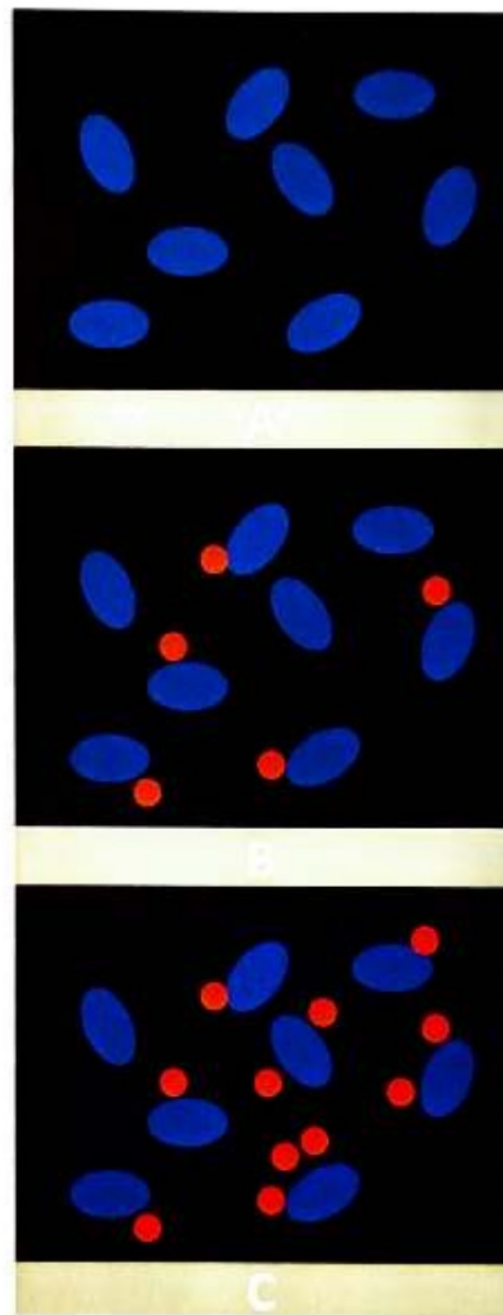
Gambar 3.4. Skema modifikasi MSN dengan PDMAEA

[Bab-3]

Interaction: PMDAEA-MSN and siRNA



Gambar 3.5. Dual delivery Chl dan siRNA (Sandy Budi Hartono, 2014).



Gambar 3.6. Ilustrasi uji penetrasi nanopartikel (oligo DNA, oligo DNA+PDMAEA LPMSN dan ChI-PDMAEA LP-MSN-P) pada sel KHOS (Sandy Budi Hartono, 2014)

populasi sel kanker. Bagian ini adalah hasil penelitian Hartono dan kawan-kawan [Sandy Budi Hartono, 2014]

Chl-PDMAEA-MSN disintesa berdasar pendekatan sesuai dengan gambar 3.4. Mula-mula dihasilkan LPMSN terlebih dahulu kemudian dimodifikasi dengan 2-azido-N-(3-(trirthoxy silyl)propyl)propanamide atau azide silane untuk menghasilkan MSN-A. Setelah ekstraksi dengan metanol, pori MSN-A terbuka. Dilanjutkan dengan menyerap Chloroquine (Chl) ke dalam pori Setelah itu poly(2-dimethyl-aminoethyl .acrylate (PDMAEA) dihubungkan dengan gugus azide pada MSN-A. Sehingga akhirnya dihasilkan Chl-PDMAEA-LPMSN [Sandy Budi Hartono, 2014].

Salah satu kelemahan dalam sistem penghantaran siRNA adalah ketika berhasil masuk ke dalam sel, media penghantar seperti silika sulit untuk melepas siRNA ke bagian sitoplasma dari sel. Sitoplasma adalah bagian sel yang terbungkus membran sel. Untuk itu digunakan PDMAEA yang dapat terdegradasi, sehingga melepas siRNA. Kelemahan berikutnya adalah kemampuan sistem penghantaran untuk terlepas endosomal entrapment dan menuju sitoplasma. Hal ini dapat diatasi dengan menggunakan chloroquine (Chl). Oleh karena itu sistem penghantaran Chl-PDMAEA-LPMSN sebetulnya adalah sistem penghantaran ganda, karena dapat membawa molekul Chl bersamaan dengan siRNA (Gambar 3.5).

Gambar 3.6 menunjukkan hasil uji penentrasi nanopartikel ke dalam sel KHOS. Dapat dilihat bahwa nanopartikel (warna merah) berada di sekitar nuklues (warna biru) paling banyak untuk Chl-PDMAEA-LPMSN. Sedangkan tanpa keberadaan Chl, yaitu pada PDMAEA-LPMSN, sedikit sekali nanopartikel yang dapat masuk ke dalam sel mendekati nukleus. Sedangkan Oligo DNA saja tanpa nanopartikel tidak bisa menembus sel.

Efektivitas peredaman gen (gene silencing) oleh LPMSN diuji dengan menentukan kemampuan LPMSN untuk menghantarkan siRNA melawan polo like kinase-1 (PLK-1). Penurunan viabilitas sel maksimum 25% dicapai oleh Chl-PDMAEA-LPMSN-P. Sedangkan PDMAEA-LPMSN memberikan efek yang sangat kecil [Sandy Budi Hartono, 2014]

Ringkasan

Salah satu teknologi dalam terapi kanker adalah dengan menggunakan terapi gen. Teknologi terbaru pada terapi gen adalah gene silencing dengan tujuan mencegah diekspresikannya gen-gen abnormal. RNAi dapat menghambat ekspresi gen dengan memutus messenger RNA (mRNA). Mekanisme kerja RNA i melibatkan molekul aktif yaitu small interfering RNA (siRNA). siRNA hanya terdiri atas 21-25 nukleotida. siRNA sangat mudah

terdegradasi, sehingga membutuhkan media penghantar untuk bisa mencapai sel target.

Material silika mesopori dengan luasan yang besar dan struktur porinya dapat digunakan sebagai media penghantar siRNA. Namun yang perlu diperhatikan adalah ukuran partikel dari silika mesopori harus lebih kecil dari 300 nm agar dapat masuk ke dalam sel target. Modifikasi dengan polyethyleneimine (PEI), poly-l-lysine (PLL) ataupun poly(2-dimethyl-aminoethyl acrylate (PDMAEA) diperlukan untuk memberikan muatan positif pada silika sehingga tercipta gaya tarik dengan siRNA dan sel kanker yang bermuatan negatif.

Setelah siRNA dibawa oleh MSN ke dalam sel target, berikutnya siRNA harus dilepaskan dibagian sitoplasma untuk menunjukkan aktivitas peredaman gen. Yang menarik adalah berbagai modifikasi MSN dengan berbagai poli kation (polyethyleneimine (PEI), poly-l-lysine (PLL) dan poly(2-dimethyl-aminoethyl acrylate (PDMAEA)) yang dapat memberikan muatan positif agar dapat berikatan dengan siRNA, menciptakan interaksi yang cukup kuat sehingga siRNA sulit terlepas di dalam sitoplasma. Hal ini tentunya mengurangi effektivitas terapi. Hal ini dapat diatasi dengan menggunakan poli kation yang dapat terdegradasi seperti PDMAEA. PDMAEA dapat terdegradasi dan melepas siRNA di sitoplasma untuk meningkatkan aktivitas peredaman gen.

Kata Kunci:

Sistem penghantaran gen, poli kation, terapi gen, peredaman gen, siRNA.

SOAL LATIHAN:

1. Sebutkan manfaat dari siRNA!
2. Sebutkan manfaat dari poli kation!
3. Mengapa LPMSN-P (poly-l-lysine) lebih banyak konsentrasinya dalam sel target dibandingkan dengan LP-MSN-A (APTES)?
4. Sebutkan kelebihan dari PDMAEA dibanding dengan poli kation yang lain!

BAB-4

Pemanfaatan Material Silika Mesopori untuk meningkatkan ketersediaan hayati secara oral dari kurkumin

Setelah mempelajari bab ini, mahasiswa akan mendapat gambaran umum serta dapat menjelaskan:

1. Sintesa material silika mesopori
2. Penggunaan material silika mesopori untuk *drug delivery*
3. Pembentukan komposit material silika mesopori dan kurkumin
4. Ketersediaan Hayati dari kurkumin

4.1.Kurkumin

Kurkumin dari temulawak menyimpan banyak potensi untuk menyembuhkan beragam jenis penyakit, diantaranya: diabetes, kanker, alergi, arthritis and Alzheimer. Kemampuan dari kurkumin yang luar biasa ini disebabkan oleh karakter kurkumin sebagai: anti oksidan, anti peradangan dan anti virus. Namun pada kenyataanya berbagai kelebihan tersebut terhalang oleh kecilnya ketersediaan hayati dari kurkumin

dalam darah (Anand, Kunnumakkara et al. 2007). Tentunya hal ini melemahkan efek terapi dari kurkumin. Keterbatasan ini dapat diatasi dengan penggunaan teknologi nano. Salah satunya adalah dengan penggunaan material nano-pori (*nanoporous material*). Pada bab ini akan diuraikan sintesa material nano-pori, modifikasinya serta pemanfaatan dalam meningkatkan ketersediaan hayati dari kurkumin. Namun sebelumnya akan diuraikan pemanfaatan material silika mesopori secara umum sebagai media penghantar obat (*drug delivery*).

Dengan perkembangan teknologi yang pesat pada industri farmasi, mendorong munculnya penemuan produk molekul obat baru. Namun cukup banyak ² dari molekul obat yang diproduksi memiliki kelarutan yang rendah yang mengakibatkan ketersediaan hayati molekul obat dalam darah rendah. Sebagai konsekuensinya, efisiensi terapi dari molekul obat dengan kelarutan yang rendah juga kecil. Hal ini menjadikan tantangan bagi para peneliti. Karena jika ketersediaan hayati obat tidak dapat ditingkatkan maka tidak dapat diproduksi.

Material silika mesopori telah banyak digunakan dalam penelitian untuk ² meningkatkan kelarutan dari obat-obatan yang memiliki ketersediaan hayati yang rendah seperti: *doxorubicin* dan *paclitaxel* (Lebold, Jung et al. 2009, Shen, He

et al. 2011). Luas area dan volume pori yang besar, menyebabkan berbagai jenis molekul dapat dimasukkan ke dalam pori dari silika mesopori. Hal ini menyebabkan aplikasi yang luas dari silika mesopori: katalis, sintesa kimiawi, imobilisasi enzim dan *drug delivery*.

4.2. Material silika mesopori untuk penghantaran obat

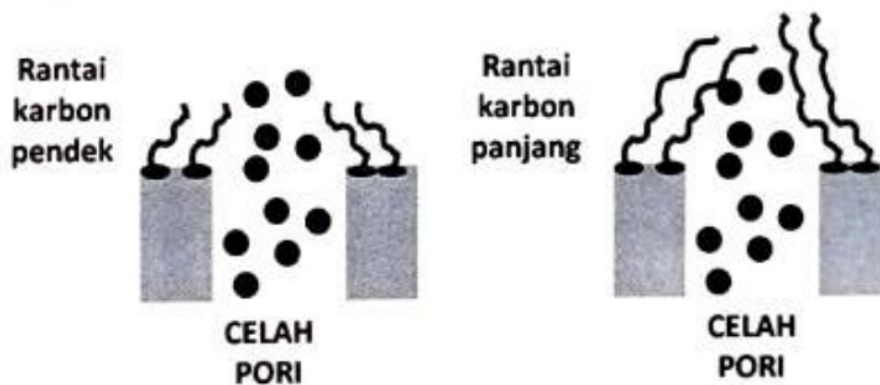
Material silika mesopori jenis MCM-41 banyak digunakan pada awal penelitian pemanfaatan material silika mesopori untuk penghantaran obat. Kemungkinan untuk merubah ukuran pori dari material silika mesopori memberikan manfaat lebih. Kita dapat mengontrol jenis, ukuran partikel yang dapat dimasukkan ke dalam pori dan untuk kemudian di lepaskan. Regi dan kawan-kawan menggunakan 2 jenis surfaktan yang berbeda yaitu: $C_{16}TAB$ dan $C_{12}TAB$ untuk menghasilkan MCM-41 dengan 2 ukuran pori yang berbeda (M. Vallet-Regi 2001). Konsentrasi obat terhadap MCM-41 yang digunakan adalah 30%. Jenis molekul obat yang bisa digunakan dalam percobaan ini tentunya yang memiliki ukuran partikel yang sesuai dengan pori MCM-4, sebagai contoh Ibuprofen digunakan sebagai molekul obat.

Ukuran pori yang dihasilkan ketika menggunakan $C_{16}TAB$ adalah 2,5 nm sedangkan untuk $C_{12}TAB$ sebesar 1, 8 nm. Ukuran ibuprofen sendiri dapat diperkirakan sebagai berikut: $\sim 1 \times 0.6$ nm. Maka dapat disimpulkan ibuprofen dapat masuk

ke dalam 2 ukuran pori diatas. Pengisian silika mesopori dengan ibuprofen tentunya mengakibatkan penurunan luas permukaan dan penurunan volume pori. Hasil analisa persen release/pelepasan terhadap waktu menunjukkan terjadinya persen release yang tinggi di bagian awal, kemudian berkurang dan akhirnya mencapai maksimum konsentrasi sekitar 80%. Sebagai tambahan ukuran pori yang berbeda (2,5 nm dan 1,8 nm) akan mempengaruhi jumlah ruang kosong dalam pori sehingga dapat meningkatkan kecepatan perpindahan molekul obat ke solution(M. Vallet-Regi 2001)

Setelah sebelumnya Regi dan kawan-kawan mencoba mempelajari hubungan pelepasan obat terhadap silika mesopori dengan struktur 2 dimensi (MCM-41), kemudian mereka mencobanya dengan menggunakan 2 jenis mesoporous silika yang berbeda ukuran pori dengan struktur 3 dimensi (MCM-48 pori 3,6 nm dan 5,7 nm) (*Isabel Izquierdo-Barba 2005*). Percobaan ini juga memberikan kesimpulan kecepatan pelepasan molekul obat dipengaruhi oleh ukuran pori dari material silika mesopori. Dua buah molekul obat digunakan sebagai contoh: ibuprofen dan erythromycin. Adsorpsi molekul obat ke dalam pori akan mengakibatkan perubahan: diameter pori, luas permukaan dan volume pori. Percobaan ini menunjukkan potensi dari MCM-48 sebagai media yang tepat untuk pelepasan obat.

Perbesaran dan pengecilan ukuran pori menentukan kecepatan dari molekul obat yang terdapat di dalam pori. Percobaan sebelumnya oleh Aznar dan kawan-kawan (Elena Aznar 2012), mengamati pengaruh panjang rantai karbon untuk memodifikasi bagian luar dari pori material silika mesopori (Gambar 4.1). Dapat dilihat bahwa untuk modifikasi dengan panjang rantai karbon yang pendek, akan menciptakan kecepatan pelepasan yang tinggi. Tidak ada yang menghalangi molekul obat untuk keluar dari pori. Namun, beda hasilnya jika digunakan rantai karbon yang panjang. Rantai karbon tersebut memberikan hambatan bagi molekul obat, sehingga kecepatan pengeluaran lebih bisa dikontrol (Elena Aznar 2012).



Gambar 4.1. Material silika mesopori dimodifikasi dengan rantai karbon yang berbeda panjangnya(Elena Aznar 2012).

Material silika mesopori mempunyai potensi yang besar sebagai media penghantar untuk meningkatkan efektivitas

terapi dari berbagai molekul obat. Tao dan kawan-kawan mencoba meningkatkan efektivitas terapi dari obat anti kanker berbahan dasar platinum (cisplatin or transplatin) dengan menggunakan MCM-41 dan SBA-15 (Zhimin Tao 2010). Penemuan yang menarik adalah setelah inkubasi selama 24 jam obat menunjukkan tingkat toksisitas yang lebih tinggi jika dibanding dengan molekul obat saja. Hal ini menunjukkan mikro partikel mampu menyebabkan pelepasan obat dalam sel sehingga tingkat toksisitas naik dengan tinggi. Disisi yang lain Jambhrunkar mnunjukkan pula bahwa MCM-41 dapat membantu meningkatkan toksisitas dari kurkumin (Jambhrunkar, Karmakar et al. 2014)

Selain itu untuk meningkatkan kemampuan lepas terkontrol dari molekul obat, maka degradable bonding/linker atau penghubung yang non-permanen dapat digunakan seperti ikatan kovalen menggunakan disulfide linker. Jenis penghubung ini dapat terputus setelah tereduksi di dalam sel. Reduksi disebabkan oleh molekul preduksi seperti Glutathione. Hal ini mengakibatkan kita mampu mengontrol obat terlepas benar-benar pada sel yang dituju. Yuan dan kawan-kawan menggunakan disulfide linker untuk mengikat (Paclitaxel) PTX obat anti kanker (Li Yuan 2013).

Satu hal yang sangat penting dalam sistem penghantaran obat adalah kemampuan untuk menghantar molekul obat tepat pada sel target yang dituju. Hal ini dapat dimungkinkan jika sistem

penghantar kita ditambah dengan gugus kimia yang bisa mentarget secara spesifik sel-sel tertentu. Salah satu contoh manfaat yang diperoleh adalah pada penghantaran obat kanker. Dimana diketahui obat kanker seperti doxorubicin atau paclitaxel dapat memberi dampak yang buruk bagi sel sehat. Maka jika semua obat kanker bisa diarahkan hanya kepada sel kanker bukan sel yang sehat maka kitamampu meningkatkan efisiensi terapi dan menurunkan dampak samping yang berbahaya. Untuk itu, MSN dapat dilengkapi dengan sejenis ligan yang dapat mentarget nucleus yaitu TAT peptide. Pan, menunjukkan bahwa MSN yang telah dimodifikasi dengan TAT dan ukuran partikel 50 nm dapat menghantarkan doxorubicin pada target nucleus (Limin Pan 2012).

4.3. Material silika mesopori untuk meningkatkan ketersediaan hayati dari kurkumin

Dengan segala kelebihan yang diuraikan di atas, maka tentunya material silika mesopori diharapkan ²dapat membantu meningkatkan ketersediaan hayati dari kurkumin. Penelitian sebelumnya menggunakan berbagai metoda untuk membentuk komposit kurkumin dan material silika mesopori diantaranya: silika mesopori nanopartikel termodifikasi dengan Guanidine, kurkumin –mesoporoussilika terbungkus

oleh lipid bilayer dan komposit hidrogel kitosan mesoporous silika(Ahmed, Hearn et al. 2012).

Material silika mesopori nanopartikel jenis KIT-6 dimanfaatkan untuk menghantar kurkumin untuk terapi sel kanker. KIT-6 memiliki struktur 3 dimensi. Sebelumnya KIT-6 dimodifikasi dengan Guanidine dan poly ethylene glycol. KIT-6 tidak menunjukkan toksisitas pada berbagai sel. KIT-6 termodifikasi menunjukkan kemampuan pelepasan terkontrol dengan memanfaatkan perubahan pH (Leila Ma'mani and Mina Saeedi 2014).

Sementara itu pada penelitian lainnya material silika mesopori jenis KCC-1 (3 dimensi) dan MCM-41 (2 dimensi), setelah dimodifikasi dengan gugus aminopropyl, digunakan untuk menghantarkan dan melepaskan kurkumin. Pelepasan dari kurkumin dapat dipercepat pada keadaan asam pH 2..5. KCC melepas 19% kandungan kurkumin dibanding dengan MCM-41 yang hanya 14% (Khaled E.A. AbouAitah 2016).

Jenis material silika mesopori lain yang telah digunakan yaitu: KIT-6, MSU-2 dan MCM-41. Nanopartikel dimodifikasi dengan gugus amine. Setelah kurkumin dimasukkan ke dalam masing-masing nanopartikel kemudian diuji kemampuan penetrasi sel kanker dan juga anti kanker aktivitas. Hasilnya kurkumin pada nano partikel menunjukkan performa yang

jauh lebih bagus jika dibandingkan dengan kurkumin murni (tanpa dimasukkan ke dalam nano partikel).

Mekanisme yang terjadi adalah nanopartikel membawa kurkumin ke dalam sel kanker dan kemudian kurkumin dilepas pada bagian sitoplasma dan menginduksi munculnya reactive oxygen species yang akan menghambat kinerja enzim perbaikan DNA (PARP), yang akhirnya menyebabkan sel mati (Rajesh Kotcherlakota, 2016).

Pada penelitian yang lain, microcapsul yang terdiri atas bagian inti (core) berupa solid lipid yang dikelilingi dibagian luar oleh silika mesopori digunakan untuk menghantar kurkumin. Ukuran partikel mencapai 2 μ m. Bagian inti digunakan untuk menyimpan kurkumin sedangkan silika mesopori digunakan untuk melindungi dan mengontrol pelepasan kurkumin. Hasil tes penetrasi ke dalam sel, menunjukkan bahwa micro capsul dapat menembus sel Caco-2 (Sanghoon Kima 2016).

4.3.1. Material silika mesopori dengan ukuran partikel berbeda untuk meningkatkan ketersediaan hayati dari kurkumin

Penelitian sebelumnya pada umumnya melewati proses sintesa dan fungsionalisasi yang kompleks dan memakan waktu cukup panjang. Oleh karena itu perlu ditemukan metoda yang lebih praktis. Serta pada umumnya mesoporous silika yang

digunakan memiliki ukuran pori yang kecil yaitu $3 < \text{nm}$. Ukuran pori yang kecil memiliki batasan untuk difusi atau perpindahan massa dari molekul, bahkan juga bisa menyebabkan terbuntunya pori.

Properti dari silika mesopori seperti : ukuran pori, ukuran partikel , karakter kimia permukaan dapat dimanfaatkan untuk mengontrol pelepasan molekul obat (Lebold, Jung et al. 2009, Amirali Popat 2011). Silika mesopori partikel dengan ukuran pori yang cukup besar dan ukuran partikel yang kecil (nano meter) memiliki banyak kelebihan dibandingkan dengan partikel dengan ukuran pori kecil dan ukuran partikel besar (micro meter). Kelebihan utama terletak pada kemudahan transfer massa. Terlebih jika mesoporus silika memiliki struktur 3 dimensi (kubik mesostruktur), dimana pori-pori yang ada dalam silika mesopori saling terhubung. Material silika mesopori memiliki struktur 2 dimensi seperti: MCM-41, SBA-15 dan juga struktur 3 dimensi : FDU-12, KIT-6.

Salah satu hal lagi yang penting adalah modifikasi permukaan dari silika mesopori. Modifikasi silika mesopori dengan menggunakan gugus amine, menyebabkan daya tarik yang lebih baik antara silika mesopori dan kurkumin. Penelitian sebelumnya menunjukkan ikatan antara gugus amine dan gugus phenolic dapat meningkatkan stabilitas dari

kurkumin. Berikut adalah hasil penelitian sebelumnya dari Hartono dan kawan-kawan. (Sandy Budi Hartono 2016)

Sintesa material silika mesopori dengan kubik mesostruktur dengan 2 ukuran partikel : mikro meter dan nano meter.

Silika mesopori dengan ukuran partikel mikrometer dibuat dengan cara sebagai berikut: surfaktan F127 sebanyak 1 gram dicampur dengan KCl sebanyak 5 gram didalam 2M HCl sebanyak 60 ml pada suhu 20°C. Setelah diaduk selama 30 menit ditambahkan TMB (1,3,5 trimethylbenzene). Kemudian pengadukan dilanjutkan selama 4 jam sebelum TEOS ditambahkan. TEOS adalah sumber silika. Pengadukan dilanjutkan selama 24 jam pada suhu 20°C. Kemudian larutan dipindahkan ke dalam autoclave dipanaskan dalam oven pada suhu 130 °C selama 24 jam, kemudian dipisahkan dengan sentrifuge (Gambar 4.2). Pada tahap akhir surfaktan dihilangkan dengan kalsinasi pada suhu 550°C selama 6 jam. Akhirnya diperoleh silika mesopori dengan ukuran micron size disebut MSM.

Silika mesopori dengan ukuran nanometer dibuat dengan cara mencampurkan surfaktan F127 sebanyak 0,5 g dengan surfaktan kedua FC-4 sebanyak 1,4 g di dalam HCl 0.02 M sebanyak 60 ml. Setelah itu 0.5 g TMB ditambahkan. TEOS

ditambahkan setelah 4 jam pengadukan, setelah diaduk selama 24 jam pada suhu 20°C dilanjutkan dengan proses pemanasan pada suhu 130°C selama 24 jam. Setelah dipisahkan dengan sentrifuge dilanjutkan dengan proses kalsinasi. Akhirnya diperoleh mesoporous silika dengan ukuran nano size disebut MSN.



Gmbar 4.2. Alat pemisah sentrifuge

Modifikasi dengan APTES

Terdapat dua buah metoda untuk memodifikasi silika yaitu: co-condensation dan grafting. Metoda grafting dipilih untuk memodifikasi silika mesopori. Adapun masing masing metode memiliki kelebihan dan kekurangan. Metoda grafting tidak merubah mesostruktur awal dari MSM maupun MSN.

Sebanyak 0.6 g (MSM atau MSN) ditambahkan dalam 30 ml Toluene. Campuran tersebut dipanaskan sampai 70°C, kemudian sebanyak 1,2 ml APTES ditambahkan. Pengadukan pada suhu 70°C dilanjutkan sampai 20 jam (Gambar 4.3), setelah itu dilanjutkan pemisahan dengan sentrifuge dan pengeringan. Akhirnya dihasilkan MSM-A atau MSN-A.

Sebelum dilanjutkan dengan penelitian berikutnya, maka MSM, MSN, MSM-A dan MSN-A perlu dikarakterisasi dulu. Hasil analisa dari nitrogen sorption menunjukkan hysteresis tipe H-2 untuk ke dua sampel. Hysteresis tipe H-2 adalah jenis yang dimiliki oleh material yang memiliki struktur pori kubik.



Gambar 4.3. Rangkaian alat untuk proses grafting

Dimana sebuah pori utama terhubung dengan beberapa pori lain yang lebih kecil. Adapun besar pori dari kedua sampel sama besarnya yaitu 10 nm dan pori yang lebih kecil sebesar 4 nm.

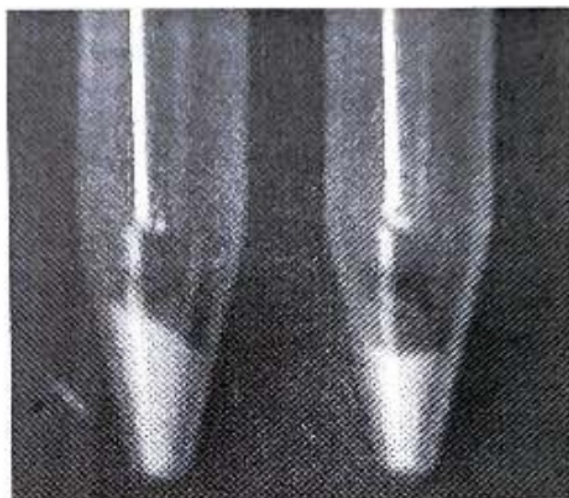
Memasukkan kurkumin kedalam MSM-A atau MSN-A

Kurkumin dimasukkan kedalam pori MSM-A atau MSN-A didalam rotary evaporator. Sebanyak 200 mg MSM-A/MSN-A dicampur dengan 50 mg kurkumin (Gambar 4.4) di dalam 20 ml etanol. Kemudian rotary evaporator dioperasikan. Etanol diuapkan perlahan-lahan dalam keadaan vakum (Gambar 4.5). Selanjutnya dilakukan uji pelepasan kurkumin secara *in vitro* dari MSM-A dan MSN-A. Pada percobaan pelepasan kurkumin terdapat 3 kelompok yang dibandingkan: kurkumin saja, MSM-A-kurkumin dan MSN-A-kurkumin.

Tes Ketersediaan Hayati

Tujuan akhir dari setiap media pembawa obat adalah untuk meningkatkan ketersediaan hayati obat. Untuk menentukan ketersediaan hayati dari kurkumin yang telah dimasukkan ke dalam MSM-A maupun MSN-A, maka dilakukan tes ketersediaan hayati secara *in-vivo*. Tikus sejumlah 24 ekor (dengan berat rata rata 250 ± 20 g) dibagi dalam 3 grup untuk

menguji kelarutan kurkumin, kurkumin dalam MSN-A dan kurkumin dalam MSM-A.



Gambar 4.4. Campuran kurkumin dan material silika mesopori

Mula-mula tikus dikondisikan dalam keadaan puasa selama 24 jam. Dosis sebesar 50 mg/kg, yang mana di dalamnya mengandung 10 mg kurkumin diberikan secara oral. Berikutnya sampel darah sejumlah 300 μ l untuk setiap selang waktu tertentu diambil dari tikus dan dimasukkan dalam tabung EDTA.

Setelah itu sampel darah⁹ dipisahkan dengan metoda sentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit. Parameter farmakokinetik dari kurkumin ditentukan dengan menggunakan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*). Fase geraknya menggunakan asam asetat 2

% : acetonitrile dengan ratio 60:40. Fase gerak dialirkan dengan kecepatan 1 ml min⁻¹ (Sandy Budi Hartono 2016).

Tes ketersediaan hayati secara in-vivo sangat bermanfaat untuk membantu menentukan keberhasilan material pembawa kurkumin (MSN-A dan MSM-A) dalam meningkatkan ketersediaan hayati dari kurkumin. Pada percobaan dibandingkan kurkumin saja tanpa MS, kurkumin dengan MSN-A dan kurkumin dengan MSM-A. Selama percobaan kurkumin saja menunjukkan ketersediaan hayati yang sangat rendah. Namun sebaliknya kurkumin pada MSN-A menunjukkan ketersediaan hayati yang paling besar selama percobaan.

Secara umum MSN-A dan MSM-A memiliki ukuran pori yang hampir sama dan struktur pori yang sama, namun ukuran partikel MSN-A jauh lebih kecil. Ukuran pori dari material silika mesopori mempengaruhi ukuran partikel dari kurkumin. Ukuran partikel yang sangat kecil ini dapat membantu meningkatkan kelarutan dari partikel kurkumin. Selain itu memasukkan kurkumin ke dalam pori dari material silika mesopori dapat merubah dari bentuk kristal menjadi amorf. Ukuran MSN yang lebih kecil dibanding MSM akan mempercepat pelepasan partikel dan membantu meningkatkan kelarutan dari kurkumin.



Gambar 4.5. Rotary evaporator untuk memperoleh campuran kurkumin-MSN.

Kedua sampel memiliki T maksimum yang sama yaitu 3 jam (180 menit). Kurkumin pada MSN-A memiliki konsentrasi yang lebih tinggi yaitu $0,0291 \mu\text{g ml}^{-1}$ dibandingkan $0,0105 \mu\text{g ml}^{-1}$. Nilai AUC_{0-6} dari MSN-A adalah 3,6 kali lebih tinggi dibandingkan MSM-A. Untuk kurkumin saja nilai AUC_{0-6} tidak dapat ditentukan karena konsentrasinya terlalu rendah (Sandy Budi Hartono 2016).

Ringkasan:

Material silika mesopori mempunyai banyak kelebihan yang bisa dimanfaatkan baik sebagai media penghantar molekul obat ataupun molekul gen. Properti yang dimiliki silika seperti luas permukaan yang besar, pore volume yang tinggi, ukuran pori yang bisa dimodifikasi, bentuk partikel yang dapat disesuaikan dan bahkan ukuran partikel juga bisa disesuaikan serta struktur kimia permukaan yang mudah untuk dimodifikasi disesuaikan dengan kebutuhan aplikasi yang ada.

Yang perlu diperhatikan dalam penghantaran molekul obat ataupun molekul gen adalah bagaimana mencapai sel target dengan konsentrasi yang diinginkan. Material silika mesopori karena memiliki luasan pori yang besar dan volume pori yang tinggi mampu menyerap molekul obat dalam jumlah besar. Namun kendalanya adalah bagaimana mengontrol pelepasan obat tersebut. Untuk material silika mesopori, ukuran pori dan karakteristik kimia permukaan memegang dominan untuk mengatur pelepasan obat. Bagian luar dari pori dapat dimodifikasi dengan gugus rantai karbon yang cukup panjang, yang dapat menghambat pengeluaran secara seketika dari molekul obat tersebut (*burst release*).

Metoda lain yang dapat digunakan untuk memastikan bahwa obat dapat terlepas di dalam sel dan bukan sebelumnya adalah memanfaatkan ikatan kovalen yang dapat terdegradasi. Sebagai contoh ikatan disulfide yang jika tereduksi akan

terdegradasi dan melepas molekul obat. Silika dihubungkan dengan linker yang mengandung molekul obat. Setelah obat sistem penghantaran sampai ke dalam sel maka molekul pereduksi di dalam sel seperti glutathione akan mereduksi gugus disulfide sehingga terdegradasi dan obat dapat dilepaskan dalam sel.

Material silika juga dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan ketersediaan hayati dari kurkumin. Berbagai metoda pemanfaatan silika telah diuji, namun salah satu metoda yang cukup sederhana dalam mengatur pelepasan molekul kurkumin adalah dengan cara memanfaatkan ukuran pori, ukuran partikel serta karakter kimia permukaan dari material silika mesopori. Pada uji yang dilakukan oleh Hartono dan kawan kawan (Sandy Budi Hartono 2016), membandingkan ketersediaan hayati kurkumin dalam tikus dengan membandingkan: kurkumin, kurkumin dalam MSN dan kurkumin dalam MSM. Hasilnya kurkumin dalam MSN memberikan ketersediaan hayati tertinggi.

Kata Kunci:

Material silika mesopori, sistem penghantaran obat, ukuran pori, karakter kimia permukaan, ketersediaan hayati

SOAL LATIHAN:

1. Sebutkan berbagai manfaat dari kurkumin!
2. Sebutkan keterbatasan utama dari kurkumin sebagai bahan pengobatan!
3. Jelaskan manfaat dari MS dalam meningkatkan kelarutan dari molekul obat!
4. Jelaskan berbagai faktor-faktor dari material silika mesopori yang mempengaruhi pelepasan obat!
5. Jelaskan mengapa MSN-A menghasilkan ketersediaan hayati paling tinggi!

GLOSARIUM

Bioethanol: Salah satu sumber energi alternatif. Bioethanol termasuk dalam biofuel dimana pembuatannya menggunakan bahan baku alami.

Bovine serum albumin: Molekul protein, biasa disingkat dengan BSA

Cavity pores: Pori utama yang terbentuk dalam silika mesopori dengan struktur 3 dimensi. Dalam struktur 3 dimensi terdapat cavity pores (pori utama) dan entrance pore/ window (pori jendela)

Cetyltrimethylammonium: Surfaktan yang digunakan dalam pembuatan MCM-41

Critical Micelle Temperature: Suhu minimum terbentuknya micelle

Co-condensation: Salah satu metoda untuk memodifikasi silika mesopori. Organosilane dan sumber silika ditambahkan secara bersamaan sehingga modifikasi langsung terbentuk. Setelah itu dilanjutkan dengan tahapan untuk memindahkan surfaktan

Degradable bonding/linker: Jenis ikatan non-permanen, karena ikatan yang dihasilkan dapat terdegradasi, baik karena perubahan pH, redok, enzim, dll.

DNA: Merupakan polimer yang terdiri atas nukleotida, sedangkan nukleotida terdiri atas:gugus fosfat, gula deoksiribosa, dan basa nitrogen (nukleobasa)

Doxorubicin: Salah satu jenis pengobatan kanker

Dual delivery: Sistem penghantaran ganda, dimana silika mesopori dapat digunakan untuk menghantarkan lebih dari 1 molekul, misal molekul obat dan siRNA

Entrance pores: Pori bagian luar (window) yang terbentuk dalam silika mesopori dengan struktur 3 dimensi

Enzim: Enzim adalah protein yang memiliki fungsi sebagai katalis pada reaksi kimia organik

Enzim selulase: Enzim selulase dapat digunakan untuk merubah selulosa menjadi glukosa

F127 ($\text{EO}_{106}\text{PO}_{70}\text{EO}_{106}$): Jenis surfaktan yang digunakan dalam pembuatan FDU-12

Fish In Net: Metoda untuk mengimobilisasi enzim dimana enzim terperangkap dalam silika silika ketika

sintesa silika berlangsung, sehingga area yang terisi oleh enzim membentuk makropori. Enzim menunjukkan aktivitas dan stabilitas yang tinggi

Free enzyme: Enzim yang tidak terimobilisasi

Gene silencing: Terapi gen dengan tujuan mencegah diekspresikannya gen-gen abnormal

Grafting: Salah satu metoda untuk memodifikasi silika mesopori. Pada metoda grafting, mula-mula material silika mesopori akan dibentuk terlebih dahulu. Setelah itu organosilane $(R'O)_3SiR$ sebagai sumber organik akan ditambahkan ke dalam struktur material silika mesopori

Hydrothermal temperatur: Suhu pemanasan pada tahap hydrothermal treatment untuk pembentukan silika mesopori.

Imobilisasi enzim: Suatu metoda untuk menyerap dan mengimobilisasi enzim

Isoelektrik poin (pI): Derajat keasaman atau pH ketika suatu molekul bermuatan 0.

Kurkumin: Bahan aktif dalam temulawak yang menyimpan banyak potensi untuk menyembuhkan beragam

jenis penyakit, diantaranya: diabetes, kanker, alergi, arthritis and Alzheimer. Kemampuan dari kurkumin yang luar biasa ini disebabkan oleh karakter kurkumin sebagai: anti oksidan, anti peradangan dan anti virus

Liquid Crystal Templating: Teori dalam pembentukan silika mesopori oleh surfaktan

Magnetik silika nanopartikel: Material Silika mesopori yang dilengkapi dengan magnetik partikel sehingga bisa dikontrol dengan magnetik field.

Makropori: Material Silika Mesopori dengan ukuran pori > 50 nm

Mesopori: Material Silika Mesopori dengan ukuran pori antara 2 sampai 50 nm

Micelle: Misel adalah gabungan dari molekul-molekul surfaktan

Microcapsul: Material yang tersusun pada bagian inti terdiri atas solid lipid yang dikelilingi oleh silika mesopori

Micron Size Particles: Material silika mesopori dengan ukuran partikel dalam range micron

Mikropori: Material Silika Mesopori dengan ukuran pori lebih kecil dari 2nm

Morfologi: Bentuk dari material silika mesopori

mRNA: messenger RNA

Multi Drug Resistance: Suatu keadaan dimana sel kanker menjadi resistan terhadap metoda pengobatan yang dijalani

Nano Size Particles: Material silika mesopori dengan ukuran partikel < 300 nm

Nitrogen sorption: Metoda yang digunakan untuk mengukur luasan, ukuran pori, volume pori dari silika mesopori

Paclitaxel: Jenis obat anti kanker

Pluronic 123 (EO₂₀:PO₇₀:EO₂₀): Surfactan yang digunakan dalam pembuatan SBA-15

PMO: Metoda modifikasi silika mesopori dimana senyawa khusus yaitu *bissilylated organosilica* digunakan untuk dapat membentuk PMO. PMO memiliki struktur yang unik dimana gugus organik terbentuk dalam rangkaian Silika

Poli kation: polyethyleneimine (PEI), poly-l-lysine (PLL) dan poly(2-dimethyl-aminoethyl acrylate (PDMAEA)

Protocolss: Sistem penghantaran obat yang cukup kompleks terdiri atas silika dan lipid bilayer, yang dilengkapi dengan targeting ligand dan endosomal escape properti

Rotary Evaporator: Alat yang digunakan untuk memisahkan nanopartikel yang telah dimuati dengan molekul obat dari pelarutnya, bekerja dengan pemanasan dan adanya vakum.

Scanning Electron Microscope (SEM): Mikroskop elektron digunakan untuk menentukan morfologi dari silika mesopori.

Sintesa temperatur: Suhu dimana terjadi pencampuran antara surfaktan dan sumber silika (TMOS, TEOS)

siRNA: siRNA hanya terdiri atas 21-25 nukleotida dan berfungsi menghambat ekspresi gen-gen abnormal.

Sitoplasma: Sitoplasma adalah bagian sel yang terbungkus membran sel

Struktur kubik ($Fm\bar{3}m$): Mesostruktur dari material silika mesopori dengan struktur 3 dimensi

¹⁰ **Surfaktan:** Merupakan molekul yang memiliki gugus polar dan non-polar

TAT peptide: Targeting ligand untuk mentarget nucleus

⁸ **Transmission Electron Microscope (TEM):** Mikroskop elektron digunakan untuk mengetahui struktur pori dan besar pori

⁸ **X-Ray Diffraction Pattern (XRD):** Alat yang digunakan untuk menganalisa struktur Kristal

INDEKS

A

APTES 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 41, 42, 43-46,
48, 49, 60, 64, 73, 86, 87

B

Bioethanol 36, 95

Bovine serum albumin 35, 39, 40, 44, 95

C

Cavity pores 18, 21, 40, 43, 63, 95

Cetyltrimethylammonium 2, 95

Critical Micelle Temperature 24, 95

Co-condensation 13, 14, 18, 24, 27, 29, 30, 31, 41, 86

D

Disulfide linker 80, 103

DNA 55, 58, 64, 69, 71, 83, 96

Doxorubicin 57, 58, 76, 81, 96

Dual delivery 52, 57, 65, 68, 96

E

Entrance pores 18, 19, 20, 40, 43, 63, 95

Enzim 33-41,44, 46-50,77,83

Enzim selulase36-40, 42, 44, 46-48, 50, 96

F

F127 (EO₁₀₆PO₇₀EO₁₀₆) 7, 60, 63, 85, 96

FDU-12 6, 7-11, 18-22, 25, 27, 30,31, 33,
35,37, 39-41, 43-46, 49, 50, 84, 96

Fish In Net 35, 96

Free enzyme 36, 39, 48, 50, 97

G

Gene silencing 51,65, 71, 97

Grafting 13-15,24,29-31, 62, 86, 88, 97

H

Hydrothermal temperatur 30, 97

I

IBN-2 9,27

IBN-4 9,27

Imobilisasi enzim 33-37, 39, 40, 44, 46, 48-50, 77, 96

Isoelektrik poin (pI) 37,97

K

KCC-1	82
KIT-6	35, 82, 84
Kurkumin	75,76, 80-84, 88-91,93, 97

L

Liquid Crystal Templating	2, 98
----------------------------------	-------

M

Magnetik silika nanopartikel	58,98
Makropori	1,35,98
Mesopori	1,2,11, 13, 14, 18, 24, 25, 27-30, 33-37, 40, 44, 46, 49-52, 55-59, 63-64, 72, 75-79, 81-86, 89, 91-93,98
Micelle	8, 21,98
Microcapsul	83, 98
Micron Size Particles	4, 9, 30, 85, 98
Mikropori	1, 99
Morfologi	6,10,11, 29, 99
mRNA	52,58
Multi Drug Resistance	57, 99

N

Nano Size Particles	9, 10, 30, 86, 99
----------------------------	-------------------

Nitrogen sorption 5, 10, 18, 19, 22, 24, 28, 87, 96

P

Paclitaxel 76,80,81, 99

Pluronic 123 (EO₂₀:PO₇₀:EO₂₀) 5, 99

PMO 13, 14, 17, 29, 30, 35, 99

Poli kation 72,73,100

polyethyleneimine (PEI) 51, 55, 56, 72, 100

poly-L-lysine (PLL) 51, 59, 60, 62, 63, 72, 100

poly(2-dimethyl-aminoethyl acrylate (PDMAEA) 51,55 67,
69-73

Protecelss 59, 100

R

Rotary Evaporator 88, 91, 100

S

SBA-15 4-7, 9, 11, 12, 25, 27, 30, 31, 33, 35, 37,
39, 80, 84, 99

Scanning Electron Microscope (SEM) 5, 29, 100

Sintesa temperatur 22, 100

siRNA 51, 52, 55-65, 68, 70-73, 100

Sitoplasma 59, 70, 72, 83, 100

Struktur kubik ($Fm\bar{3}m$) 6, 84, 85, 87, 101

Surfaktan 1, 2, 5, 7, 9, 13, 14, 21, 25, 27-30, 60, 62, 63, 77, 85, 101

T

TAT peptide 81, 101

Transmission Electron Microscope (TEM) 8, 22-24, 26, 28, 29, 43, 45

X

X-Ray Diffraction Pattern (XRD) 4, 5, 29, 101

DAFTAR PUSTAKA

1. Ahmed, A., J. Hearn, W. Abdelmagid and H. Zhang (2012). "Dual-tuned drug release by nanofibrous scaffolds of chitosan and mesoporous silica microspheres." J. Mater. Chem.⁷22(Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): 25027-25035.
2. Amirali Popat, S. B. H.,² Frances Stahr, Jian Liu, Shi Zhang Qiao and Gao Qing (Max) Lu (2011). "Mesoporous silica nanoparticles for bioadsorption, enzyme immobilisation, and delivery carriers." Nanoscale³: 2801-2818.
3. ⁵ Anand, P., A. B. Kunnumakkara, R. A. Newman and B. B. Aggarwal (2007). "Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises." Mol. Pharmaceutics⁷4(Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): 807-818.
4. Anri Takimoto, T. S.,²⁵ Keita Ino, Tatsuo Tsunoda, Akiko Kawai, Fujio Mizukami, Kengo Sakaguchi (2008). "Encapsulation of cellulase with

mesoporous silica (SBA-15)." Microporous and Mesoporous Materials **116**.

5. ⁶ Carlee E. Ashley, E. C. C., Katharine E. Epler, David P. Padilla, Genevieve K. Phillips, Robert E. Castillo, Dan C. Wilkinson, Brian S. Wilkinson, Cameron A. Burgard, Robin M. Kalinich, Jason ²¹ L. Townson, Bryce Chackerian, Cheryl L. Willman, David S. Peabody, Walker Wharton, C. Jeffrey Brinker (2012). "Delivery of Small Interfering RNA by Peptide-Targeted Mesoporous Silica Nanoparticle-Supported Lipid Bilayers." ACS Nano **6**(3).
6. ¹⁹ Chen, A. M., M. Zhang, D. Wei, D. Stueber, O. Taratula, T. Minko and H. He (2009). "Co-delivery of Doxorubicin and Bcl-2 siRNA by Mesoporous Silica Nanoparticles Enhances the Efficacy of Chemotherapy in Multidrug-Resistant Cancer Cells." Small **5** ⁷ (Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): 2673-2677.
7. Chengzhong Yu, J. F., Bozhi Tian, and Dongyuan Zhao (2004). "Morphology Development of

Mesoporous Materials: a Colloidal Phase Separation Mechanism." Chem.Mater.**16**.

8. ²⁷ Diaz, J. F., Balkus,Jr., K.J. (1996). "Enzymes immobilized in MCM-41 Molecular Sieves." J. Mol. Catal B: Enzymatic**2**.

9. ¹⁴ Dongyuan Zhao, J. F., Qisheng Huo,Nicholas Melosh, Glenn H. Fredrickson, Bradley F. Chmelka,Galen D. Stucky (1998). "Triblock Copolymer Syntheses of Mesoporous Silica with Periodic 50 to 300 Angstrom Pores." Science**279**: 548.

10. Elena Aznar, F. I. S. n., ⁵ M. Dolores Marcos,Ramón Martínez-Máñez,Pieter Stroeve,Joan Cano,Pedro Amorós (2012). "Delivery Modulation in Silica Mesoporous Supports via Alkyl Chain Pore Outlet Decoration." Langmuir**28**.

11. Fei Gao, P. B., ⁶ Avelino Corma, Jose Blesa and Lin Dong (2009). "Monodispersed Mesoporous Silica Nanoparticles with Very Large Pores for Enhanced Adsorption and Release of DNA." J. Phys. Chem. B**113**.

12. ²⁴ Frank Hoffmann, M. C., Jrgen Morell, and Michael Froba (2006). "Silica-Based Mesoporous Organic-

Inorganic Hybrid Materials." Angew. Chem. Int.

Ed. 45.

13. Hartono, S. B., W. Gu, F. Kleitz, J. Liu, L. He, A. P. J. Middelberg, C. Yu, G. Q. Lu and S. Z. Qiao (2012). "Poly-l-lysine Functionalized Large Pore Cubic Mesoporous Silica Nanoparticles as Biocompatible Carriers for Gene Delivery." ACS Nano6(Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): 2104-2117.
14. Hee-Kyung Na, M.-H. K., Kihyun Park, Soo-Ryoon Ryoo, Kyung Eun Lee, Hyesung Jeon, Ryong Ryoo, Changbong Hyeon, and Dal-Hee Min (2012). "Efficient Functional Delivery of siRNA using Mesoporous Silica Nanoparticles with Ultralarge Pores." Small8.
15. Isabel Izquierdo-Barba, A. M., Antonio L. Doadrio, Joaquin Perez-Pariente, Maria Valet Regi (2005). "Release evaluation of drugs from ordered three-dimensional silica structures." European journal of Pharmaceutical Science26.
16. J.S. Beck, J. C. V., W.J. Roth, M.E. Leonowics, C.T. Kresge, K.D. Schmitt, C.T.-W. Chu, D.H. Olson, E. W. Sheppard, S.B. McCullen, J.B. Higgins, and

J.L.Schlenker (1992). "A new family of mesoporous molecular sieves prepared with Liquid Crystal Template." JACS**114**.

17. ²Jambhrunkar, S., S. Karmakar, A. Popat, M. Yu and C. Yu (2014). "Mesoporous silica nanoparticles enhance the cytotoxicity of curcumin." RSC Adv.**4**(Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): 709-712.
18. ⁴Jie Fan, C. Y., Feng Gao, Jie Lei, Bozhi Tian, Limin Wang, Qian Luo, Bo Tu, Wuzong Zhou, and Dongyuan Zhao (2003). "Cubic Mesoporous Silica with Large Controllable Entrance Sizes and Advanced Adsorption Properties." Angew. Chem. Int. Ed. **42**.
19. ⁴Jie Fan, C. Y., Jie Lei, Qiang Zhang, Tingcheng Li, Bo Tu, Wuzong Zhou, Dongyuan Zhao (2005). "Low-Temperature Strategy to Synthesize Highly Ordered Mesoporous Silicas with Very Large Pores." JACS**127**.
20. ¹⁸Khaled E.A. AbouAitah, A. A. F., Anna Swiderska-Sroda, Witold Lojkowski, AbdelFattah M. Razin and Mohamed H. Khedr (2016). "Mesoporous Silica Materials in Drug Delivery System:

pH/Glutathione-Responsive Release of Poorly Water-Soluble Pro-drug Quercetin from Two and Three-dimensional Pore-Structure Nanoparticles." Journal of Nanomedicine & Nanotechnology **7**(2).

21. Lebold, T., C. Jung, J. Michaelis and C. Braeuchle (2009). "Nanostructured Silica Materials As Drug-Delivery Systems for Doxorubicin: Single Molecule and Cellular Studies." Nano Lett. **9**(Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): 2877-2883.
22. Lei C, S. Y., Liu J, Ackerman EJ (2002). "Entrapping enzyme in a functionalized nanoporous support." J Am Chem Soc. **124**.
23. ¹Leila Ma'mani, S. N., Hamidreza Kheiri-manjili, Sharafaldin al-Musawi, and S. A. Mina Saeedi, Alireza Foroumadi, Abbas Shafiee (2014). "Curcumin-loaded guanidine functionalized PEGylated I3ad mesoporous silica nanoparticles KIT-6: Practical strategy for the breast cancer therapy." European Journal of Medicinal Chemistry **83**: 646-654.
24. Li Yuan, W. C., ⁵Jianhua Hu, Jin Zhong Zhang, Dong Yang (2013). "Mechanistic Study of Covalent

Loading of Paclitaxel via Disulfide Linkers for Controlled Drug Release." Langmuir**29**(2).

25. Limin Pan, Q. H., Jianan Liu, Yu Chen, Ming Ma, Linlin Zhang, and Jianlin Shi (2012). "Nuclear-Targeted Drug Delivery of TAT Peptide-Conjugated Monodisperse Mesoporous Silica Nanoparticles." J. Am. Chem. Soc.**134**.
26. M. Vallet-Regi, A. R., R.P. del Real, J Perers Pariente (2001). "A New Porperty of MCM-41: Drug delivery system." Chem. Mater.**13**.
27. Rajesh Kotcherlakota, Ayan Kumar Barui, Sanjiv Prashar, Mariano Fajardo, David Briones,d Antonio Rodriguez-Diéguez, Chitta Ranjan Patra and Santiago Gómez-Ruiz." (2016). "Curcumin loaded mesoporous silica: an effective drug delivery system for cancer treatment." Biomaterials**4**.
28. Sandy Budi Hartono, L. H., Yanan Yang, Anand Kumar Meka, Antaresti and Chengzhong Yu (2016). "Amine functionalized cubic mesoporous silica nanoparticles as an oral delivery system for curcumin bioavailability enhancement." Nanotechnology**27**.

29. Sandy Budi Hartono, N. T. P., Meihua Yu, Zhongfan Jia, and S. Q. a. C. Y. Michael J. Monteiro (2014). "Functionalized large pore mesoporous silica nanoparticles for gene delivery featuring controlled release and co-delivery." Journal of Material Chemistry B **2**.
30. ² Sandy Budi Hartono, S. Q., Kevin Jack, Bradley P. Ladewig, Zhengping Hao, Gao Qing Max Lu (2009). "Improving adsorbent properties of cage-like ordered amine functionalized mesoporous silica with very large pore for bioadsorption." Langmuir **25**(11): 6413.
31. Sandy Budi Hartono, S. Z. Q., ¹⁷ Jian Liu, Kevin Jack, Bradley P. Ladewig, Zhengping Hao, and Gao Qing Max Lu (2010). "Functionalized Mesoporous Silica with Very Large Pores for Cellulase Immobilization." J. Phys. Chem. C **114**: 8353.
32. Sanghoon Kima, R. D., Olivier Joubertb, Nadia Canilhoa, Andreea Pasca, (2016). "Core-shell microcapsules of solid lipid nanoparticles and mesoporous silica for enhanced oral delivery of curcumin." Colloids and Surfaces B: Biointerfaces **140**: 161.

33. Schuth, F. (2003). "Endo- and Exotemplating to Create High-Surface-Area Inorganic Materials." Angew. Chem. Int. Ed.**42**.
34. Shen, J., Q. He, Y. Gao, J. Shi and Y. Li (2011). "Mesoporous silica nanoparticles loading doxorubicin reverse multidrug resistance: performance and mechanism." Nanoscale**3**(Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): 4314-4322.
35. van der Maarel MJ1, v. d. V. B., Uitdehaag JC, Leemhuis H, Dijkhuizen L. (2002). "Properties and applications of starch-converting enzymes of the alpha-amylase family." J Biotechnol.**94**(2).
36. X.-Y. Yang, Z.-Q. L., B. Liu, A. Klein-Hofmann, G. Tian, Y.-F. Feng, Y. Ding, D. S. Su, F.-S. Xiao (2006). "'Fish-in-Net' Encapsulation of Enzymes in Macroporous Cages for Stable, Reusable, and Active Heterogeneous Biocatalysts." Advanced Materials**18**.
37. Xia, T., Kovochich, Michael, Liong, Monty, Meng, Huan, Kabehie, Sanaz, George, Saji, Zink, Jeffrey I., Nel, Andre E. (2009). "Polyethyleneimine

Coating Enhances the Cellular Uptake of Mesoporous Silica Nanoparticles and Allows Safe Delivery of siRNA and DNA Constructs." ACS Nano3(Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): 3273-3286.

38. ⁴Yu Han, J. Y. Y. (2004). "Generalized Fluorocarbon-Surfactant-Mediated Synthesis of Nanoparticles with Various Mesoporous Structures." Angew. Chem. Int. Ed.44: 288.
39. Zhao, A. S. M. C. a. X. S. (2004). "Design of Large Pore Mesoporous Material for Immobilization of Penicillin G Acylase Biocatalysts." Catalysis Today93-95.
40. Zhimin Tao, B. T., Jerry Goodisman, Tewodros Asefa (2010). "Mesoporous Silica Microparticles Enhance the Cytotoxicity of Anticancer Platinum Drugs." 4

TENTANG PENULIS

Sandy Budi Hartono, Ph.D. dilahirkan di Surabaya, Jawa Timur pada tanggal 26 Desember 1976. Lulus dari Jurusan Teknik Kimia pada tahun 1999 dari Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Menyelesaikan S-2 dan S-3 dari **Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology, The University of Queensland Australia** pada tahun 2008 dan 2013. Saat ini menjadi staf pengajar di Jurusan Teknik Kimia, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Adapun mata kuliah yang diajar: Teknologi Nanoporous Material, Operasi Teknik Kimia II dan Kinetika dan Katalis.

Dr. Lannie Hadisoewignyo, M.Si., Apt. dilahirkan di Jember, Jawa Timur. Setelah menjalani pendidikan di SDK. Maria Fatima II, SMPK. Maria Fatima, dan SMAK. Santo Paulus, penulis melanjutkan kuliah di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, dan lulus sarjana pada tahun 1995. Gelar Apoteker diraihny pada tahun 1996. Sejak tahun 1995 penulis menjadi dosen luar biasa di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, dan sejak 2001 menjadi dosen tetap di tempat yang sama. Pada tahun 2003, penulis melanjutkan studi di Universitas Gadjah Mada, dan memperoleh gelar Master Sain pada tahun 2005. Gelar Doktor diraihny di Universitas Gadjah Mada, pada tahun 2010. Saat ini, penulis mengabdikan dan berkarya di

Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, menjadi Ketua Laboratorium Formulasi dan Teknologi Sediaan Solida. Mata ajar yang diampu oleh penulis antara lain; Formulasi dan Teknologi Sediaan Solida, Farmasi Fisika, Sistem Penghantaran Obat, dan Dasar Farmasi Industri.

Material Silika Mesopori memiliki berbagai kelebihan antara lain luas permukaan yang besar, volume pori yang besar, ukuran pori yang bisa dimodifikasi, bentuk dan ukuran partikel yang bisa dikontrol serta karakter kimianya mudah dimodifikasi. Hal ini membuat Material Silika Mesopori dapat diaplikasikan di berbagai bidang diantaranya: imobilisasi enzim, penghantaran molekul genetik untuk terapi kanker, penghantaran kurkumin untuk meningkatkan ketersediaan hayati dari kurkumin dan masih banyak lagi. Mengingat potensi yang begitu besar, maka penelitian di bidang silika mesopori perlu ditingkatkan. Buku ini menjadi salah satu wahana untuk menambah pengetahuan tentang sintesa, modifikasi dan aplikasi dari silika mesopori.



PEMBUATAN DAN PEMANFAATAN SILIKA MESOPORI

ORIGINALITY REPORT

6%

SIMILARITY INDEX

6%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

2%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

repository.wima.ac.id

Internet Source

1%

2

journal.wima.ac.id

Internet Source

1%

3

pt.scribd.com

Internet Source

1%

4

www.arpnjournals.org

Internet Source

1%

5

onlinelibrary.wiley.com

Internet Source

<1%

6

edoc.ub.uni-muenchen.de

Internet Source

<1%

7

theses.enscm.fr

Internet Source

<1%

8

repository.its.ac.id

Internet Source

<1%

9

docplayer.info

Internet Source

<1%

10

es.scribd.com

Internet Source

<1 %

11

Submitted to Monash University

Student Paper

<1 %

12

documents.mx

Internet Source

<1 %

13

download.garuda.ristekdikti.go.id

Internet Source

<1 %

14

Submitted to University of Technology, Sydney

Student Paper

<1 %

15

Carmona, Daniel, Francisco Balas, and Jesus Santamaria. "Pore ordering and surface properties of FDU-12 and SBA-15 mesoporous materials and their relation to drug loading and release in aqueous environments", Materials Research Bulletin, 2014.

Publication

<1 %

16

Sandy Budi Hartono, ShiZhang Qiao, Kevin Jack, Bradley P. Ladewig, Zhengping Hao, GaoQing (Max) Lu. "Improving Adsorbent Properties of Cage-like Ordered Amine Functionalized Mesoporous Silica with Very Large Pores for Bioadsorption", Langmuir, 2009

Publication

<1 %

17

www.usa-journals.com

Internet Source

<1 %

18

www.omicsonline.org

Internet Source

<1 %

19

Amiji, Mansoor, Francis Hornicek, and Zhenfeng Duan. "Gene Silencing with siRNA Encapsulated Nanoparticles to Overcome Tumor Multidrug Resistance", *Nanomedicine and Cancer*, 2011.

Publication

<1 %

20

Suci Aprilia, Erry Koryanti, Idha Royani. "Optimasi Ukuran dan Jumlah Pori yang Terbentuk Pada Molacularly Imprinted Polymer (MIP) Nano Karbaril (C₁₂H₁₁NO₂)", *POSITRON*, 2020

Publication

<1 %

21

cancer.unm.edu

Internet Source

<1 %

22

pubs.acs.org

Internet Source

<1 %

23

Saptarshi Ghosh, Gilad Oorgust, Alexander Idelevich, Omri Regev, Igor Lapsker, Dan Y. Lewitus, Alla Zak. "Reinforcement of Poly (methyl methacrylate) by WS₂ Nanotubes towards antiballistic applications", *Composites Science and Technology*, 2021

Publication

<1 %

24

Submitted to Institute of Graduate Studies, UiTM

<1 %

25

Dongyuan Zhao, Qisheng Huo, Jianglin Feng, Bradley F. Chmelka, Galen D. Stucky. "Nonionic Triblock and Star Diblock Copolymer and Oligomeric Surfactant Syntheses of Highly Ordered, Hydrothermally Stable, Mesoporous Silica Structures", Journal of the American Chemical Society, 1998

Publication

<1 %

26

etd.library.vanderbilt.edu

Internet Source

<1 %

27

www.springerprofessional.de

Internet Source

<1 %

28

Wenzhang Cha, Rengen Fan, Yufeng Miao, Yong Zhou, Chenglin Qin, Xiangxiang Shan, Xinqiang Wan, Jinbo Li. "Mesoporous Silica Nanoparticles as Carriers for Intracellular Delivery of Nucleic Acids and Subsequent Therapeutic Applications", Molecules, 2017

Publication

<1 %

29

didik.blog.undip.ac.id

Internet Source

<1 %

30

docobook.com

Internet Source

<1 %

31

link.springer.com

Internet Source

<1 %

32

profil.ubaya.ac.id

Internet Source

<1 %

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography Off